

Université de Montréal

**Effet de la maladie de Parkinson et de la médication
dopaminergique sur les mécanismes de traitement et
d'intégration sensorielle et l'adaptation visuomotrice**

par

David Mongeon

Département de Kinésiologie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae doctor (Ph.D.)
en sciences de l'activité physique

Octobre, 2011

© David Mongeon, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Effet de la maladie de Parkinson et de la médication dopaminergique sur les mécanismes de traitement et d'intégration sensorielle et l'adaptation visuomotrice

Présentée par :
David Mongeon

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

François Prince, président-rapporteur
Julie Messier, directeur de recherche
Pierre Blanchet, co-directeur
Luc Proteau, membre du jury
Richard Courtemanche, examinateur externe

Résumé

L'intégrité de notre système sensorimoteur est essentielle aux interactions adéquates avec notre environnement. Dans la maladie de Parkinson (MP), l'efficacité des interactions quotidiennes entre le corps et l'environnement est fréquemment réduite et diminue la qualité de vie. La MP est une maladie neurodégénérative résultant prioritairement d'une perte neuronale dopaminergique dans les ganglions de la base (GB). Cette dégénérescence altère le fonctionnement normal de la circuiterie associant les GB au cortex cérébral. L'administration de médicaments dopaminergiques permet d'améliorer les principaux symptômes cliniques moteurs de la MP.

Cette thèse porte sur les rôles des GB dans les processus de traitement et d'intégration des informations sensorielles visuelle et proprioceptive et dans les mécanismes d'adaptation visuomotrice. Elle s'intéresse également à l'influence de la médication dopaminergique sur ces fonctions sensorimotrices.

Nous avons réalisé trois études comportementales, utilisant l'atteinte manuelle tridimensionnelle comme modèle expérimental. Dans chacune de ces études, nous avons comparé la performance de personnes âgées en santé à celle de personnes souffrant de la MP avec et sans leur médication antiparkinsonienne quotidienne. Ces trois études ont été réalisées à l'aide d'un système d'analyse de mouvement et une station de réalité virtuelle.

Dans la première étude, nous avons évalué si les GB sont prioritairement impliqués dans l'intégration sensorimotrice ou le traitement des informations proprioceptives. Pour se faire, nous avons testé la capacité des patients MP à effectuer des atteintes manuelles tridimensionnelles précises dans quatre conditions variant la nature des informations sensorielles (visuelles et/ou proprioceptives) définissant la position de la main et de la cible. Les patients MP ont effectué, en moyenne, de plus grandes erreurs spatiales que les personnes en santé uniquement lorsque les informations proprioceptives étaient la seule source d'information sensorielle disponible. De plus, ces imprécisions spatiales étaient significativement plus grandes que celles des personnes en santé, seulement lorsque les patients étaient testés dans la condition médicamentée.

La deuxième étude présentée dans cette thèse a permis de démontrer que les imprécisions spatiales des patients MP dans les conditions proprioceptives étaient le résultat de déficits dans l'utilisation en temps réel des informations proprioceptives pour guider les mouvements.

Dans la troisième étude, nous avons évalué si les GB sont prioritairement impliqués dans les mécanismes d'adaptation visuomotrice explicite ou implicite. Pour se faire, nous avons testé les capacités adaptatives des patients MP dans deux tâches variant le déroulement temporel de l'application d'une perturbation visuomotrice tridimensionnelle. Dans la tâche explicite, la perturbation était introduite soudainement, produisant de grandes erreurs détectées consciemment. Dans la condition implicite, la perturbation était introduite graduellement ce qui engendrait de petites erreurs non détectables. Les résultats montrent que les patients MP dans les conditions médicamentée et non médicamentée présentent des déficits adaptatifs uniquement dans la tâche explicite.

Dans l'ensemble, les résultats expérimentaux présentés dans cette thèse montrent que la médication dopaminergique n'améliore pas le traitement des afférences proprioceptives et l'adaptation visuomotrice des personnes souffrant de la MP. Ces observations suggèrent que les dysfonctions dans les circuits dopaminergiques dans les GB ne sont pas les seules responsables des déficits observés dans ces fonctions sensorimotrices.

Mots-clés : ganglions de la base, Parkinson, médication dopaminergique, atteinte manuelle, proprioception, intégration sensorielle, contrôle en temps réel, planification motrice, adaptation visuomotrice.

Abstract

The integrity of our sensorimotor system is essential for adequate interactions with the environment. In Parkinson's disease (PD), the efficiency of the daily interactions between the body and the environment is often reduced and interfere with quality of life. PD is a neurodegenerative disease resulting primarily from a dopaminergic neuronal loss in the basal ganglia (BG). This progressive loss of neurons alters the normal functioning of the BG-cortical circuitry. Dopaminergic medication is well known to remediate the major clinical motor symptoms of PD.

This thesis investigates the role of the BG in the processing and integration of visual and proprioceptive sensory information and in visuomotor adaptation. This thesis also explores the influence of dopaminergic medication on these sensorimotor functions.

We performed three behavioral studies using three-dimensional reaching movements as an experimental model. In each study, we compared the performance of healthy controls and individuals suffering from PD, while in the non-medicated condition and when on their regular daily antiparkinsonian medication. These three studies were performed using a movement analysis system and a virtual reality station.

In the first study, we evaluated whether the BG are primarily involved in sensorimotor integration or in the processing of proprioceptive sensory information. We tested the ability of PD patients to perform accurate reaching movements in four conditions in which the sensory signals defining target and hand positions (vision and/or proprioception) varied. On average, PD patients made larger spatial errors than healthy controls when proprioception was the only source of sensory information available. Furthermore, these movement inaccuracies were significantly larger than those of healthy controls only when PD patients were tested in the medicated condition.

The second study presented in this thesis demonstrated that the greater movement inaccuracies of PD patients in the proprioceptive conditions resulted mainly from impaired use of proprioceptive information for on-line movement guidance.

In the third study, we evaluated whether the BG are primarily involved in explicit or implicit visuomotor adaptation mechanisms. Visuomotor adaptation skills of non-medicated and medicated patients were assessed in two reaching tasks in which the size of spatial errors made during adaptation was manipulated by varying the temporal evolution of a three-dimensional visuomotor perturbation across trials. In the explicit task, the visuomotor perturbation was applied suddenly resulting in large consciously detected initial spatial errors, whereas in the implicit task, the visuomotor perturbation was gradually introduced in small undetectable steps such that subjects never experienced large movement errors. Results indicate that both non-medicated and medicated PD patients showed markedly impaired visuomotor adaptation only in the explicit task.

Together, the different experimental data presented in this thesis indicate that dopaminergic medication does not improve proprioceptive processing and visuomotor adaptation skills of PD patients. These observations suggest that dysfunction of dopaminergic circuits within the BG is not solely responsible for the reported sensorimotor deficits.

Keywords : Basal ganglia, dopaminergic medication, reaching, proprioception, sensorimotor integration, on-line movement control, motor planning, visuomotor adaptation

Table des matières

Résumé.....	i
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
Introduction.....	1
Chapitre 1 : revue de la littérature.....	3
Qu'est-ce que la maladie de Parkinson?	3
Quel est l'impact de la maladie de Parkinson sur les processus de traitement et d'intégration sensorielle?	6
Tâches perceptuelles	7
Tâches d'atteinte manuelle.....	9
Est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans les processus de traitement et d'intégration des informations visuelles et proprioceptives?.....	13
Quelle est l'influence de la médication dopaminergique sur la performance motrice et les processus d'intégration sensorielle?.....	14
Objectifs et hypothèses de recherche : étude 1	18
Quel est l'impact de la maladie de Parkinson sur le contrôle en temps réel des mouvements?	20
Mécanismes de contrôle en temps réel des mouvements.....	20
Maladie de Parkinson et contrôle en temps réel des mouvements.....	23
Est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans le contrôle en temps réel du mouvement?	25
Quelle est l'influence de la médication dopaminergique sur le contrôle en temps réel de mouvements?	26
Objectifs et hypothèses de recherche : étude 2	28
Quel est l'impact de la maladie de Parkinson sur les processus d'adaptation motrice? ..	30
L'adaptation motrice	30
Maladie de Parkinson et adaptation motrice	34

Est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans les processus d'adaptation motrice?.....	38
Quelle est l'influence de la médication dopaminergique sur les processus d'adaptation motrice?.....	40
Objectifs et hypothèses de recherche : étude 3	42
Chapitre 2 : article 1	44
Chapitre 3 : article 2.....	92
Chapitre 4 : article 3.....	124
Chapitre 5 : discussion générale.....	172
La maladie de Parkinson : modèle expérimental	173
Influence de la maladie de Parkinson sur la proprioception : résultats de l'article 1.....	177
Influence de la maladie de Parkinson sur le contrôle en temps réel des mouvements : résultats de l'article 2	181
Est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans le guidage en temps réel des mouvements ?	183
Influence de la maladie de Parkinson sur l'adaptation visuomotrice : résultats de l'article 3	185
Influence de la médication dopaminergique sur le traitement des afférences proprioceptives et l'adaptation motrice : résultats de l'article 1 et 3	190
Modèle de l'« overdose ».....	191
Limite de l'évaluation de l'influence de la médication dopaminergique en comparant la performance « OFF » et « ON » des patients souffrant de la MP	193
Alternatives aux traitements dopaminergiques	196
Conclusion	198

Liste des tableaux

Chapitre 2

Article 1 : Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients évalués83

Tableau 2. Sommaire des conditions expérimentales84

Chapitre 3

Article 2 : Impact of Parkinson's disease on proprioceptively-based on-line movement control

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients évalués119

Chapitre 4

Article 3 : Impact of Parkinson's disease and dopamine medication on explicit and implicit visuomotor learning

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients évalués156

Liste des figures

Chapitre 2

Article 1 : Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing

Figure 1.....	87
Figure 2.....	88
Figure 3.....	89
Figure 4.....	90
Figure 5.....	91

Chapitre 3

Article 2 : Impact of Parkinson's disease on proprioceptively-based on-line movement control

Figure 1.....	120
Figure 2.....	121
Figure 3.....	122
Figure 4.....	123

Chapitre 4

Article 3 : Impact of Parkinson's disease and dopamine medication on explicit and implicit visuomotor learning

Figure 1.....	157
Figure 2.....	158
Figure 3.....	159

Figure 4.....	160
Figure 5.....	161
Supplementary Figure 1.....	170
Supplementary Figure 2.....	171

Liste des abréviations

MP	Maladie de Parkinson
MH	Maladie de Huntington
UPDRS	« Unified Parkinson disease rating scale »
MPTP	1-méthyle 4 phenyl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine
OFF	Représente l'état sans médication des patients souffrant de la MP
ON	Représente l'état sous médication des patients souffrant de la MP
L-dopa	Lévodopa
MI	Modèle interne
cm	centimètre
ms	milliseconde
h	heure
3D	Trois dimensions
IRMf	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
CPP	Cortex postérieur pariétal
AMS	Aire motrice supplémentaire
Gpi	Globus Pallidus interne
PET scan	positron emission tomography

Apprendre à recommencer

Remerciements

La réalisation de mes travaux d'études doctorales n'aurait pu être possible sans la supervision et l'appui de plusieurs personnes. Tout d'abord, j'aimerais remercier ma directrice de recherche Julie Messier pour m'avoir guidé et appuyé à travers ce long processus. Merci Julie de m'avoir transmis ta rigueur scientifique et ta passion pour la recherche. Ton appui et ton engagement envers ma réussite ont été grandement appréciés au cours de mes nombreux moments d'incertitudes. J'aurai appris à croire en moi et en mes idées. Merci!

Je veux aussi remercier mon codirecteur Pierre Blanchet pour m'avoir appuyé et conseillé tout au long de mes études. Votre expérience et votre plaisir évident à la transmettre ont fait de nos rencontres des moments très enrichissants. Votre porte a toujours été ouverte pour moi et je vous en remercie.

Merci à Stéphanie Bergeron de m'avoir assisté lors de certaines expériences et pour les nombreuses analyses qu'elle a réalisées au cours de son baccalauréat. Bonne chance pour ta maîtrise!

Un gros merci à Marcel Beaulieu, ingénieur au département de kinésiologie, qui a été d'une aide précieuse pour la mise en place de plusieurs éléments dans le laboratoire. Tu as su répondre à nos nombreuses demandes qui étaient toutes bien évidemment plus importantes et pressantes les unes que les autres.

Je tiens aussi à remercier John Kalaska pour avoir été si généreux de son temps. Vous avez toujours été ouvert à discuter de nos résultats et à commenter les versions préliminaires de nos différents articles. J'en suis très reconnaissant.

J'aimerais remercier les différents membres du jury pour avoir pris le temps de lire et d'évaluer mes travaux. Vos opinions et commentaires sont appréciés.

Merci à tous les sujets qui ont participé aux expériences ainsi qu'au personnel du département de kinésiologie.

Je veux aussi remercier les différents organismes subventionnaires, dont la société Parkinson Canada et les instituts de recherche en santé du Canada pour leur appui financier au cours de mes études doctorales.

Une pensée à mes collègues et amis avec lesquels j'ai partagé les dernières années. Vous avez tous rendu mon quotidien et la vie de « labo » très agréable.

J'offre aussi toute ma reconnaissance à mes parents. Merci de m'avoir donné tous les moyens et les outils pour réussir ce que j'entreprends. Vous êtes des modèles pour moi.

Finalement, j'aimerais remercier ma conjointe Vanessa qui est à mes côtés depuis les tout débuts. Ton écoute, ton appui et ton amour m'ont été essentiels à la réalisation de cette thèse. Grâce à toi, j'ai pu évoluer dans un milieu sain. Tu m'as permis de m'évader du « monde scientifique » et de profiter de la vie.

À vous, tout un chacun, merci!

Introduction

La réalisation de mouvements précis dans les différentes situations de la vie de tous les jours est essentielle à notre interaction adéquate avec l'environnement immédiat. L'être humain dispose de la remarquable capacité d'effectuer le geste le plus adapté à son environnement. L'un des buts majeurs en neurosciences du mouvement est de comprendre comment le cerveau utilise les informations sensorielles, principalement la vision et la proprioception, afin de planifier, contrôler et apprendre une action motrice adaptée aux situations changeantes de la vie de tous les jours. Un deuxième défi majeur pour les neuroscientifiques demeure l'identification des rôles des différentes structures cérébrales dans l'organisation des mouvements volontaires. À l'heure actuelle, les données récentes continuent de débattre les rôles de diverses structures nerveuses dans plusieurs aspects de la planification, du contrôle et de l'adaptation des mouvements volontaires.

Les modèles théoriques du contrôle moteur et de l'adaptation motrice dérivent prioritairement d'études neurophysiologiques chez l'animal et d'études comportementales chez l'être humain en santé. Cependant, au cours des récentes années, plusieurs recherches ont appliqué ces théories aux patients présentant des dommages à certaines structures cérébrales (Wolpert et al. 1998; Desmurget et al. 2004; Criscimagna-Hemminger et al. 2010). En déterminant les processus qui sont altérés chez une population ayant des dommages au niveau de certaines structures du système sensorimoteur, les mécanismes fondamentaux impliqués dans l'organisation du mouvement peuvent être en partie dégagés. La recherche portant sur les mécanismes d'intégration sensorielle, de planification et d'adaptation de mouvements d'atteinte manuelle chez les personnes souffrant de la maladie de Parkinson est un bon exemple d'approche complémentaire de recherche fondamentale.

Dans cette thèse, nous utiliserons des tâches d'atteinte manuelle tridimensionnelle inspirées de données récentes et de modèles théoriques actuels afin d'évaluer les effets spécifiques de la maladie de Parkinson et de la médication dopaminergique sur : 1) les processus de traitement et d'intégration des informations visuelles et proprioceptives, 2) les

processus de planification et de contrôle des mouvements dans différents contextes sensorimoteurs et 3) les mécanismes d'adaptation visuomotrice explicite et implicite. Cette recherche permettra d'étudier les rôles essentiels des ganglions de la base et des circuits dopaminergiques dans l'intégration sensorielle, le contrôle du mouvement et l'adaptation visuomotrice.

Dans le premier chapitre de cette thèse, la revue de la littérature, nous présenterons un sommaire des connaissances actuelles sur les déficits sensorimoteurs dans la maladie de Parkinson, les rôles des ganglions de la base dans les fonctions sensorimotrices et l'influence de la médication dopaminergique sur ces fonctions. Au deuxième chapitre, nous exposerons les résultats de notre première étude portant sur l'impact de la maladie de Parkinson et de la médication dopaminergique sur le traitement et l'intégration des afférences visuelles et proprioceptives. Au troisième chapitre, nous nous intéresserons à l'habileté de personnes souffrant de Parkinson à utiliser les informations proprioceptives afin de contrôler, en temps réel, des mouvements d'atteinte manuelle. Le quatrième chapitre portera sur l'influence de la maladie de Parkinson et de la médication dopaminergique sur l'adaptation visuomotrice explicite et implicite lors d'atteintes manuelles effectuées dans un environnement virtuel tridimensionnel. Finalement, au cinquième chapitre, une discussion générale des principaux résultats obtenus sera présentée.

Chapitre 1 : revue de la littérature

La première partie de cette revue de la littérature sera organisée autour de quatre questions majeures : 1) qu'est-ce que la maladie de Parkinson?, 2) quel est l'impact de la maladie de Parkinson sur les processus de traitement et d'intégration sensorielle?, 3) est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans les processus de traitement et d'intégration des informations visuelles et proprioceptives? et 4) quelle est l'influence de la médication dopaminergique sur la performance motrice et les processus d'intégration sensorielle?

Qu'est-ce que la maladie de Parkinson?

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurologique progressive qui se manifeste principalement par des troubles du mouvement. La MP représente la deuxième maladie neurodégénérative la plus commune. Son incidence est similaire à travers le monde alors que sa prévalence augmente avec l'augmentation de la longévité de la population : plus de 1% des gens de plus de 65 ans et plus de 4% des gens de plus de 85 ans sont atteints (de Rijk et al. 2000). Le vieillissement de la population et, en parallèle, l'augmentation du nombre de personnes souffrant de la MP incitent à prioriser l'identification des facteurs contribuant au déclin de l'efficacité des mouvements et de l'autonomie motrice dans la MP.

La maladie de Parkinson a été décrite pour la première fois par un médecin anglais au début des années 1800, le docteur James Parkinson. La description du Dr Parkinson faisait état, à cette époque, « *d'un tremblement involontaire avec diminution de la force musculaire dans les parties du corps au repos et même lorsque soutenue, avec une propension à courber le tronc vers l'avant, et de passer de la marche à la course; les sens et l'intellect n'étant pas atteints* » (James Parkinson). À ce jour, la MP est reconnue comme une maladie neurodégénérative se traduisant notamment par la perte progressive de neurones dopaminergiques dans la substance noire pars compacta. La substance noire fait partie d'un groupe de noyaux neuronaux sous-corticaux que l'on nomme ganglions de la

base. Au moment du diagnostic de la MP, environ 80% de la dopamine striatale est perdue et environ 50% des neurones striataux ont cessé de fonctionner (Fearnley et Lees 1991). La perte massive de neurones dopaminergiques provoque des modifications dans l'activité des circuits neuronaux dans les ganglions de la base dont la diminution des projections dopaminergiques de la substance noire pars compacta vers le striatum. Ces modifications entraînent l'apparition des symptômes de la MP.

Les symptômes moteurs classiques observés en clinique sont bien documentés : le tremblement de repos, la rigidité musculaire (résistance à l'étirement passif des membres), l'akinésie (difficulté d'initiation et pauvreté de mouvement), la bradykinésie (lenteur motrice) et l'instabilité posturale. Ces symptômes dits 'cardinaux' forment la base du diagnostic de la MP. Les critères de diagnostic les plus fréquemment utilisés en clinique sont ceux de la « Queen Square Brain Bank » (voir annexe 1). Le stade de la maladie et la sévérité des symptômes sont quant à eux généralement évalués avec l'échelle Hoehn et Yarh et l'Unified Parkinson Disease Rating Scale.

Actuellement, nous ne savons pas la cause exacte de la MP. Des hypothèses environnementale (toxique) et génétique font encore aujourd'hui l'objet de nombreuses études (Elbaz et Tranchant 2007; Lee et Fang Liu 2008; Racette et al. 2009; Bekris et al. 2010). De plus, il n'existe pas, à ce jour, de traitement qui puisse arrêter ou ralentir la mort des neurones dopaminergiques observée dans la maladie. Cependant, plusieurs médicaments (voir annexe 2) peuvent réduire les symptômes causés par la MP en augmentant la biodisponibilité de la dopamine dans les ganglions de la base. La pharmacothérapie permet donc l'amélioration significative de la qualité de vie des personnes souffrant de la MP. Cependant, au cours de la dernière décennie, plusieurs recherches ont montré que certains désordres associés à la MP résistent au traitement dopaminergique. Nous reviendrons sur ce point plus loin.

Contrairement aux travaux initiaux du Dr Parkinson, plusieurs recherches récentes suggèrent que la pathophysiologie de la MP inclut des anomalies sensibles. Par exemple, une dysfonction olfactive est fréquemment rapportée (Doty et al. 1988; Katzenshlager et al. 2004). L'observation de tels déficits tôt dans la maladie pourrait même servir de test

précurseur de la MP (Haehner et al. 2009). Une étude récente a même démontré que la présence d'une dysfonction olfactive pourrait être associée à une augmentation de 10% de la probabilité de développer la MP (Ponsen et al. 2004). Certains patients peuvent également présenter des déficiences visuelles, par exemple dans la perception des contrastes (Trick et al. 1994) ou la discrimination des couleurs (Pieri et al. 2000; Kertelge et al. 2010).

De façon plus importante dans le cadre de cette thèse, des études récentes ont suggéré que les personnes souffrant de Parkinson présentent des désordres dans les mécanismes de traitement des informations proprioceptives et/ou dans l'intégration des informations visuelles et proprioceptives (Schneider et al. 1987; Zia et Cody 2000; Adamovich et al. 2001; Konczak 2009). Certaines anomalies des mouvements observées chez les personnes souffrant de Parkinson pourraient, en partie, être expliquées par ces désordres sensoriels.

D'autres recherches ont rapporté des déficiences dans les fonctions cognitives des personnes souffrant de la MP. Par exemple, plusieurs études ont relevé des déficits dans la mémoire à court terme, les fonctions exécutives et l'apprentissage des patients (Cooper et al. 1991; Owen et al. 1992; Haaland et al. 1997; Sawamoto et al. 2007). Ces désordres cognitifs pourraient interférer avec la capacité des personnes souffrant de la MP à apprendre et/ou sélectionner des mouvements adaptés aux conditions de l'environnement.

L'ensemble de ces déficits non moteurs, d'ordre sensoriel et cognitif, pourrait nuire autant à la qualité de vie et l'autonomie motrice des personnes souffrant de Parkinson que les symptômes moteurs cliniques classiques (Lang et Obeso 2004; Marras et al. 2008; Hinnell et al. 2011). Cependant, nous disposons de peu d'information sur l'impact de ces désordres sensoriels et cognitifs sur la réalisation des activités journalières. De plus, les déficits spécifiques dans l'intégration sensorielle, le contrôle et l'adaptation des mouvements, ainsi que l'efficacité avec laquelle les traitements dopaminergiques actuels peuvent corriger ces déficits représentent des questions actuelles faisant l'objet de controverses.

Quel est l'impact de la maladie de Parkinson sur les processus de traitement et d'intégration sensorielle?

Au cours des dernières années, certaines recherches ont proposé que les parkinsoniens présentent des désordres dans le traitement des informations proprioceptives et/ou des déficits dans les processus d'intégration sensorielle multimodale, par exemple, dans l'intégration visuo-proprioceptive (Schneider et al. 1987; Klockgether et al. 1995; Zia et Cody 2000; Adamovich et al. 2001; Konczak et al. 2009). Dans cette section, je traiterai d'abord de la « proprioception », puis je présenterai les paradigmes expérimentaux et les principales données qui ont inspiré notre recherche portant sur l'impact de la maladie de Parkinson sur le traitement des informations proprioceptives et les processus d'intégration visuo-proprioceptive.

La proprioception représente la perception des positions et des déplacements des segments du corps, les uns par rapport aux autres, sans l'aide de la vision (Kandel et al. 2000). Les sensations proprioceptives sont capitales dans la réalisation des activités de la vie quotidienne. Elles contribuent à la planification, au contrôle et à l'apprentissage de mouvements précis. En outre, la proprioception constitue une source d'information sensorielle essentielle pour le contrôle de la posture ainsi que pour la coordination des mouvements d'atteinte manuelle, de saisie et de manipulation d'objets (Gentilucci et al. 1994; Tunik et al. 2003; Isableu et Vuillerme 2006). Qui plus est, les informations proprioceptives jouent un rôle clé dans le contrôle de la dynamique intersegmentaire ainsi que dans la compensation pour les forces gravitationnelles lors de mouvements de bras multi articulaire effectués dans l'espace tridimensionnel (Sainburg et al. 1993, 1995; Messier et al. 2003).

Il existe deux sous-modalités proprioceptives : la sensation de position statique et la sensation de mouvement, aussi appelée kinesthésie. Trois principaux mécanorécepteurs situés dans le muscle ou les capsules articulaires permettent de signaler la position et le déplacement d'un membre: les fuseaux neuromusculaires, les organes tendineux de Golgi et les récepteurs articulaires. D'autres récepteurs situés dans la peau, les terminaisons de

Ruffini et les cellules de Merkel, contribuent aussi aux sensations proprioceptives (Kandel et al. 2000). Bien que ces différentes sources d'informations proprioceptives soient hautement complémentaires et essentielles pour une acuité proprioceptive maximale, il semblerait que les fuseaux neuromusculaires jouent un rôle dominant dans la perception précise des positions et des déplacements des segments corporels (Goodwin et al. 1972; McCloskey 1978; Gandevia et al. 1983).

Deux approches expérimentales principales ont été utilisées pour évaluer l'habileté des personnes souffrant de Parkinson à traiter les informations proprioceptives et/ou intégrer les informations proprioceptives et visuelles. Certains chercheurs ont utilisé des tâches perceptuelles alors que d'autres ont plutôt utilisé des tâches d'atteinte manuelle.

Tâches perceptuelles

L'utilisation de tâches perceptuelles permet d'évaluer de façon distincte les sens de la position et du mouvement. Peu d'études ont évalué le sens de la position chez les personnes souffrant de Parkinson (Zia et Cody 2000, 2002). Parmi celles-ci, Zia et Cody (2000) ont évalué la capacité des sujets souffrant de la MP à discriminer une différence bilatérale dans les angles des deux articulations du coude sans l'aide de la vision.

Dans ce paradigme, les participants étaient assis devant une table avec leurs bras posés sur celle-ci. Un des coudes des participants servait comme articulation de référence (60°), tandis que le coude opposé servait d'articulation « test » (évalué d'une étendue de 54° à 69°, par intervalle de 3°). Chacun des coudes a servi d'articulation de référence et d'articulation « test ». À chacun des essais, les participants devaient indiquer verbalement si le bras « test » était en plus grande flexion par rapport au bras de référence. Le bras de référence et le bras « test » étaient positionnés de façon active ou passive. Dans la condition passive, l'expérimentateur positionnait le bras de référence du sujet à l'angle de référence (60°) ainsi que le bras « test » à l'angle évalué. Le sujet devait alors minimiser le niveau de contraction musculaire afin de demeurer le plus passif que possible. Dans la condition active, le sujet positionnait lui-même son bras de référence et son bras « test ».

L'expérimentateur guidait légèrement les bras des participants vers les angles de référence et « test ». Dans chacune des conditions, l'expérimentateur utilisait les angles fournis par des goniomètres placés sur chacun des bras afin de positionner adéquatement chacun des bras aux positions angulaires souhaitées.

Peu importe la condition, les sujets souffrant de la MP ont fourni moins de bonnes réponses que les sujets témoins sur l'ensemble des angles évalués. De plus, ils ont donné un plus grand nombre de mauvaises réponses, spécifiquement pour les angles les plus près de l'angle de référence (57° et 63°). D'autres analyses ont permis de démontrer que les patients montraient une diminution de la sensibilité dans la discrimination des différences angulaires bilatérales. Ces résultats ainsi que ceux obtenus dans une étude similaire (Zia et Cody 2002) permettent de suggérer la présence de déficits dans la détection de la position des membres chez les sujets souffrant de la MP.

D'autres études ont plutôt utilisé des tâches perceptuelles pour évaluer le sens du mouvement chez les sujets souffrant de la MP (Demirci et al. 1997; Maschke et al. 2003, 2005; Konczak et al. 2007). Par exemple, Konczak et ses collègues (2007) ont analysé la capacité des sujets souffrant de la MP à évaluer le déplacement passif de leur bras. Le bras le plus affecté par la maladie était placé à 90° à la hauteur des épaules sur une plateforme coussinée et reliée à un moteur permettant l'extension ou la flexion passive du bras. Dans l'autre main, le participant tenait un interrupteur qu'il devait déclencher lorsqu'il détectait un déplacement au niveau de son bras évalué. Le sujet devait par la suite indiquer la direction du déplacement détectée (c.-à-d. vers lui/flexion ou à l'opposé/extension). Douze vitesses de déplacement du bras ont été utilisées lors de l'expérience. Les sujets souffrant de la MP ont été en mesure d'identifier la direction du mouvement aussi bien que les sujets témoins. Cependant, peu importe la vitesse du déplacement, ils présentaient un seuil de discrimination plus élevé, c'est-à-dire qu'ils avaient besoin d'un plus grand déplacement angulaire pour détecter le déplacement de leur bras. Comme pour les sujets témoins, les patients ont montré un temps de détection du déplacement passif plus important au fur et à mesure que la vitesse de déplacement diminuait. Cependant, le temps de détection du déplacement passif à chacune des douze vitesses était entre 92 % et 166 % fois plus élevé pour les sujets souffrant de la MP. À la lumière de ces différents résultats, les auteurs ont

conclu que les patients souffrant de la MP présentent des déficits dans la détection passive du déplacement d'un membre. La présence de tels déficits dans le sens du mouvement est supportée par un ensemble de résultats similaires provenant d'autres travaux (Demirci et al. 1997; Maschke et al. 2003, 2005).

Tâches d'atteinte manuelle

L'atteinte manuelle d'une cible ou d'un objet est une action motrice guidée par des informations sensorielles multimodales. Elle représente un modèle expérimental approprié pour étudier comment le cerveau intègre et transforme les afférences sensorielles en commandes motrices (Flanders et al. 1992 ; Sober et Sabes 2003). Plusieurs modèles actuels de contrôle du mouvement proposent que pour planifier et réaliser une atteinte manuelle précise, le cerveau doit intégrer deux signaux sensoriels (Flanders et al. 1992 ; Sober et Sabes 2003). Le premier définit la position de la cible et le second définit la position de la main. Dans la vie quotidienne, différentes modalités sensorielles peuvent définir ces deux positions. Par exemple, nous effectuons fréquemment une atteinte manuelle vers un objet, alors que notre main n'est pas dans notre champ de vision. Dans cette situation, la position de la main est définie uniquement par des informations proprioceptives alors que la position de la cible est définie par des informations visuelles. La planification d'une atteinte manuelle nécessite donc l'intégration des informations proprioceptives et visuelles (intégration intermodale). Dans d'autres circonstances, nous dirigeons la main vers une cible préalablement contactée, par exemple vers le bras de transmission de notre voiture, alors que nos yeux demeurent fixés sur la route. Les positions de la cible (bras de transmission) et de la main sont alors toutes deux définies par des informations proprioceptives (intégration unimodale). La précision des mouvements d'atteinte effectués dans la vie de tous les jours dépend donc, en partie, de notre habileté à intégrer et combiner les informations sensorielles disponibles dans une situation particulière.

Plusieurs chercheurs ont manipulé les modalités sensorielles définissant la position de la cible et de la main afin d'évaluer les contributions respectives de la vision, de la

proprioception et de l'intégration intermodale sur la précision finale d'atteintes manuelles. Certaines études ont évalué la précision d'atteintes manuelles tridimensionnelles (3D) chez les jeunes adultes en santé. Dans ces études, de plus grandes erreurs étaient commises lorsque les positions de la cible et de la main étaient définies par des modalités sensorielles différentes (Soechting et Flanders 1989a; Darling et Miller 1993; Adamovich et al. 1994; Berkinblit et al. 1995; Adamovich et al. 1998). Par exemple, les travaux menés par Soechting et Flanders (1989) ont évalué la précision d'atteintes manuelles vers des cibles mémorisées dans différentes conditions variant la nature des informations sensorielles définissant la position de la cible et de la main. Les jeunes adultes ont montré des erreurs significativement plus grandes lors d'atteintes manuelles réalisées vers une cible visuelle sans vision de la main en comparaison avec les atteintes réalisées avec vision de la main. Selon ces chercheurs, ces plus grandes erreurs étaient le produit de l'intégration intermodale des informations visuelles définissant la position de la cible aux informations proprioceptives définissant la position de la main. Cette hypothèse est supportée par différents résultats démontrant une amélioration de la précision finale de l'atteinte manuelle lorsque les positions de la main et de la cible sont toutes deux définies par une modalité sensorielle unique, visuelle ou proprioceptive (intégration unimodale) (Soechting et Flanders 1989a ; Darling et Miller 1993 ; Berkinblit et al. 1995 ; Adamovich et al. 1998).

D'autre part, lorsque la position de la cible est définie uniquement par des informations proprioceptives, les mouvements d'atteintes sont plus précis lorsque le mouvement de référence permettant l'encodage de la position de la cible est réalisé activement plutôt que passivement (Paillard et Brouchon 1974 ; Darling et Miller 1993 ; Adamovich et al. 1998). Une telle observation a permis de démontrer que les jeunes adultes intègrent efficacement les informations proprioceptives aux signaux de contrôle mémorisés (copies efférentes) associés au mouvement de référence actif afin d'améliorer la précision de leurs mouvements.

Ensemble, ces résultats, obtenus chez les jeunes adultes en santé, indiquent que la précision d'une atteinte manuelle dépend de l'intégration d'informations sensorielles multimodales et de copies efférentes des commandes motrices alors que la nature des processus intégratifs dépend de la combinaison de signaux sensoriels disponibles dans une

situation particulière.

En parallèle, cette approche expérimentale a été utilisée afin d'étudier l'habileté de patients souffrant de la MP à utiliser la vision et la proprioception afin d'exécuter des mouvements d'atteinte manuelle précis (Cooke et al. 1978; Klockgether 1994; Klockgether et al. 1995; Adamovich et al. 2001; Contreras-Vidal and Gold 2004; Keijsers et al. 2005). Contrairement aux travaux réalisés chez les jeunes adultes, aucune étude chez les sujets souffrant de la MP n'a varié la nature des informations sensorielles définissant la position de la cible. Par exemple, Klockgether et ses collègues (1994) ont utilisé un paradigme dans lequel huit patients devaient effectuer des mouvements d'atteinte manuelle bidimensionnelle vers dix cibles présentées aléatoirement. Les mouvements d'atteintes étaient réalisés sur une tablette digitale placée devant le sujet. Quatre conditions expérimentales, variant le type de cible utilisée (actuelle ou mémorisée) et la nature des informations sensorielles définissant la position de la main, ont été évaluées: 1) cible visuelle actuelle et vision de la main, 2) cible visuelle actuelle et aucune vision de la main, 3) cible visuelle mémorisée et vision de la main, 4) cible visuelle mémorisée sans vision de la main. Les erreurs de distance, de direction ainsi que le temps de mouvement ont été utilisés afin de comparer la performance de sujets parkinsoniens à celle de sujets en santé. Les patients ont sous-estimé la distance de la cible et ont montré un temps de mouvement plus élevé par rapport aux sujets contrôles dans les conditions 2 et 4, pour lesquelles la vision de la main n'était pas disponible pendant le mouvement. Aucune différence d'erreur directionnelle n'a cependant été observée entre les groupes. Ces résultats et ceux de plusieurs autres études ont fourni de fortes évidences indiquant que la précision spatiale des patients est réduite lorsque la vision du bras et de la main n'est pas disponible durant le mouvement (Flowers 1976; Cooke et al. 1978; Flash et al. 1992; Klockgether 1994; Azulay et al. 2002; Keijsers et al. 2005).

Cette dépendance accrue aux informations visuelles chez les patients souffrant de la MP a été fréquemment interprétée comme le produit de déficits proprioceptifs, soit une détérioration de l'acuité des signaux proprioceptifs périphériques, soit un déficit d'ordre supérieur dans l'intégration centrale des informations proprioceptives (Schneider et al. 1986 ; Klockgether et al. 1995 ; Rickards et Cody 1997 ; Jobst et al. 1997 ; Boecker et al.

1999 ; Zia et Cody 2000 ; Seiss et al. 2003). Par ailleurs, la majorité des conditions expérimentales utilisées dans ces études nécessitaient un alignement ou un mouvement effectué en relation avec une référence visuelle (p. ex. reproduire un angle visuel avec les segments du bras ou une atteinte vers une cible visuelle). Par conséquent, ces observations sont également compatibles avec un déficit spécifique dans l'habileté de combiner les informations visuelles et proprioceptives (intégration intermodale). Les travaux de Adamovich et ses collègues (2001) appuient cette hypothèse. Dans cette étude, la nature des déficits observés chez les patients souffrant de la MP a été analysée en évaluant la précision d'atteinte manuelle tridimensionnelle vers des cibles visuelles dans trois conditions variant la nature des informations sensorielles définissant la position et le déplacement de la main : 1) cible mémorisée sans vision de la main, 2) cible mémorisée avec vision de la main et 3) cible actuelle sans vision de la main. Les patients souffrant de la MP ont montré des déficits sélectifs aux conditions 1 et 3, pour lesquelles une intégration intermodale était nécessaire afin de combiner les informations visuelles définissant la position de la cible aux informations proprioceptives définissant la position de la main.

Ensemble, les données obtenues à l'aide de ce paradigme d'atteinte manuelle ne permettent pas de déterminer si les imprécisions spatiales observées chez les patients parkinsoniens proviennent prioritairement d'un déficit dans le traitement des afférences proprioceptives ou d'une difficulté sélective dans l'intégration intermodale des informations visuelles et proprioceptives. Cette ambiguïté pourrait être résolue en évaluant la précision spatiale des patients MP lors de mouvements vers des cibles proprioceptives, une condition qui outrepassse les processus d'intégration entre les informations visuelles et proprioceptives.

Est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans les processus de traitement et d'intégration des informations visuelles et proprioceptives?

Les ganglions de la base constituent un groupe de noyaux neuronaux sous-corticaux : le striatum (putamen et noyau caudé), le noyau sous-thalamique, le globus pallidus et la substance noire (voir figure en annexe 3). On considère généralement que les ganglions de la base ne forment pas des structures de commande, mais par leur structure enchaînée, ils forment plutôt des boucles parallèles de régulation dédiées à la planification et à l'exécution du mouvement volontaire (Bioulac et al. 2004).

La dégradation de la performance sensorimotrice des patients souffrant de la MP suggère l'implication des ganglions de la base dans les processus de traitement et d'intégration sensorielle. Plusieurs autres arguments supportent le rôle des ganglions de la base dans l'intégration sensorielle. Un modèle théorique actuel propose que les ganglions de la base jouent un rôle important dans la sélection et l'intégration d'informations sensorielles de modalités diverses pour la planification motrice (Brown et Marsden 1998; Contreras-Vidal 1999). Les données anatomiques actuelles montrant que les ganglions de la base reçoivent des projections sensorielles multimodales massives, lesquelles sont ensuite redirigées vers les aires motrices et prémotrices du cortex frontal, supportent cette hypothèse (Alexander et al. 1986; Alexander et Crutcher 1990; Hoover et Strick 1993).

Par ailleurs, plusieurs études neurophysiologiques menées chez le primate non humain indiquent que les ganglions de la base traitent les informations visuelles et proprioceptives (DeLong et al. 1985 ; Rodriguez-Oroz et al. 2001). Les travaux de DeLong et ses collègues (1985) ont été parmi les premiers à démontrer la présence de neurones possédant un champ récepteur proprioceptif dans les ganglions de la base. Ils ont démontré qu'à la suite du déplacement actif et passif des membres supérieurs de primates, la fréquence de la décharge neuronale dans le putamen, le globus pallidus et le noyau sous-

thamalyque augmentait. Chez l'humain, la présence de neurones proprioceptifs dans les ganglions de la base a été démontrée dans une étude, où l'enregistrement des neurones a été réalisé chez des patients souffrant de la MP lors d'une chirurgie visant à implanter des électrodes permettant la stimulation profonde du noyau sous-thalamique (Rodriguez-Oroz et al. 2001). D'autres études ont révélé l'existence de neurones bimodaux dans le putamen. Ces neurones augmentent leur taux de décharge en réponse à des signaux visuels et proprioceptifs (Graziano et Gross 1993).

Parallèlement, des travaux réalisés chez l'animal ont démontré qu'en absence de dysfonctions des ganglions de la base, la réponse neuronale observée était spécifique aux articulations sollicitées (Filion et al. 1988). Cependant, suivant l'induction du Parkinson chez l'animal, via l'injection de la toxine MPTP, cette spécificité s'amenuise et les neurones répondent alors à des stimuli provenant de plusieurs articulations (Filion et al. 1988). Cette perte de spécificité est aussi observée au niveau des projections efférentes des ganglions de la base vers le thalamus et l'aire motrice supplémentaire. Une telle observation suggère que les sujets souffrant de Parkinson traiteraient un signal proprioceptif plus bruyant et moins bien différencié. L'ensemble de ces données démontre que les ganglions de la base possèdent les caractéristiques requises pour jouer un rôle important dans le traitement des informations proprioceptives et/ou l'intégration des signaux visuels et proprioceptifs pour l'élaboration de plans moteurs appropriés aux conditions de l'environnement.

Quelle est l'influence de la médication dopaminergique sur la performance motrice et les processus d'intégration sensorielle?

La médication dopaminergique est la médication antiparkinsonienne la plus répandue et la plus efficace pour améliorer les symptômes moteurs classiques associés à la MP : le tremblement, la bradykinésie, la rigidité musculaire et les déficits posturaux (Duvoisin 2001; Olanow et al. 2004). Bien que les effets bénéfiques de la médication dopaminergique sur la qualité de vie des patients souffrant de la MP soient remarquables, la

réduction de la bradykinésie représente l'un des effets positifs les plus fréquemment rapportés dans la littérature. Cependant, de plus en plus d'études montrent que ces effets positifs ne sont pas généralisés à tous les aspects de la performance motrice (Gordon et Reilmann 1999). Des données récentes indiquent que plusieurs déficits observés dans des tâches motrices complexes ne s'améliorent pas suite au traitement dopaminergique (Gordon et Reilmann 1999; Chong et al. 2000; Feigin et al. 2002). En fait, certaines études suggèrent que la médication dopaminergique pourrait même être à l'origine de certains des déficits moteurs observés dans la MP (Gordon et Reilmann 1999).

Malgré ces données récentes, quant à l'effet neutre ou négatif de la médication dopaminergique sur certaines fonctions motrices, la grande majorité des études ont évalué l'efficacité du traitement proprioceptif et de l'intégration sensorielle chez des sujets souffrant de la MP sous l'influence de leur médication dopaminergique quotidienne (Schneider et al. 1986, 1987; Jobst et al. 1997; Demirci et al. 1997; Boecker et al. 2009; Zia et Cody 2000; Seiss et al. 2003; Maschke et al. 2003, 2005, 2006; Contreras-Vidal et Gold 2004; Konczak et al. 2007). Par conséquent, il est impossible de déterminer si les déficits proprioceptifs et/ou dans l'intégration sensorielle observés chez les patients MP proviennent prioritairement d'un désordre dans le fonctionnement normal des ganglions de la base ou d'un effet nuisible de la médication dopaminergique.

Un nombre très limité d'études ont évalué l'influence de la médication dopaminergique sur les fonctions sensorimotrices (Rickards et Cody 1997; O'Suilleabhain et al. 2001; Almeida et al. 2005; Maschke et al. 2005; Jacobs et Horak 2006; Schettino et al. 2006; Tunik et al. 2007). Ces études ont rapporté des résultats discordants. Certaines études suggèrent un effet bénéfique de la médication dopaminergique sur le traitement des afférences proprioceptives (Rickards et Cody 1997; Almeida et al. 2005). Par exemple, dans l'étude effectuée par Almeida et ses collègues (2005), les patients souffrant de la MP devaient marcher vers une cible, positionnée à la hauteur du tronc, dans quatre conditions expérimentales faisant varier la disponibilité des informations visuelles et proprioceptives : 1) cible visuelle mémorisée sans vision lors de la marche, 2) cible visuelle mémorisée avec une lumière sur le corps du sujet permettant de localiser visuellement leur corps (intégration visuoproprioceptive), 3) cible visuelle actuelle avec la lumière sur le corps et 4) vers une cible visuelle mémorisée dans un fauteuil roulant déplacé à vitesse constante

(aucune vision ni proprioception disponibles). Les patients évalués sans leur médication (OFF) ont effectué des erreurs plus grandes que les patients sous médication (ON) dans toutes les conditions expérimentales. Il est intéressant de noter que, de façon similaire aux études évaluant la précision d'atteintes manuelles, aucune des conditions expérimentales ne faisait appel à une condition purement proprioceptive pour définir la position de la cible et la position du corps lors de la marche.

D'autres études ont suggéré que la médication dopaminergique ne restaure pas et, dans certains cas, pourrait même dégrader la performance sensorimotrice des patients souffrant de la MP (O'Suilleabhain et al. 2001; Maschke et al. 2005; Jacobs et Horak 2006; Schettino et al. 2006; Tunik et al. 2007). Par exemple, O'Suilleabhain et ses collègues (2001) ont voulu déterminer si la L-dopa et les agonistes dopaminergiques diminuaient l'acuité proprioceptive. Pour ce faire, ils ont évalué six sujets contrôles et dix-sept sujets souffrant de la MP avec et sans leur médication quotidienne. Trois tâches proprioceptives ont été utilisées: 1) la première tâche évaluait la capacité des sujets à déterminer lequel de leur bras était en plus grande flexion, 2) la deuxième tâche évaluait la capacité des participants à reproduire l'angle du coude du bras de référence avec le bras opposé et, 3) la troisième tâche évaluait la capacité des sujets à effectuer une atteinte manuelle précise vers une cible proprioceptive. Dans cette condition, l'expérimentateur amenait l'index du sujet vers une position devant lui, maintenait l'index à cette position pendant cinq secondes et ramenait l'index à la position de départ. Malgré une tendance à être plus imprécis, la performance des sujets souffrant de la MP sans leur médication n'était pas significativement différente de celle des sujets témoins dans les trois tâches proprioceptives. Cependant, la performance dans les trois tâches proprioceptives était inférieure pour les patients sous médication par rapport à leur performance sans médication. Les patients sous médication ont montré une dégradation de 31%, 26% et 11% dans la capacité à discriminer l'angle au coude, à reproduire l'angle au coude et à atteindre une cible proprioceptive.

Les différentes données présentées dans cette dernière section suggèrent que l'influence de la médication dopaminergique sur le traitement des afférences proprioceptives et l'intégration visuoproprioceptive demeure controversée et peu documentée. La caractérisation des effets sélectifs de la médication dopaminergique dans

une variété de conditions sensorimotrices complexes dans lesquelles les paramètres du mouvement et les interactions sensorielles sont finement contrôlés pourrait permettre une meilleure compréhension de la façon dont la médication dopaminergique améliore ou paradoxalement détériore certains aspects de la performance motrice. L'identification des effets sélectifs de la médication dopaminergique est également importante pour la compréhension des risques potentiels encourus par les patients souffrant de la MP dans leurs activités journalières, par exemple la conduite automobile.

Objectifs et hypothèses de recherche : étude 1

L'objectif de la première étude est d'étudier le rôle des ganglions de la base et des circuits dopaminergiques dans les processus de traitement et d'intégration sensorielle pour l'exécution d'atteintes manuelles précises. Pour ce faire, nous avons évalué les déficits sensorimoteurs spécifiques de patients souffrant de la MP ainsi que l'impact de la médication dopaminergique sur ces fonctions sensorimotrices. La majorité des études antérieures ont évalué la proprioception et les processus d'intégration sensorielle à l'aide de tâches mono-articulaires (Rickards et Cody 1997; Maschke et al. 2003; Konczak et al. 2007). Dans la présente étude, nous avons évalué des mouvements pluri-articulaires effectués dans l'espace tridimensionnel. L'utilisation d'un tel paradigme est importante puisque la proprioception joue un rôle critique dans le contrôle de la dynamique pluri-articulaire et dans la compensation de la force gravitationnelle (Sainburg et al. 1993, 1995; Messier et al. 2003).

Afin d'évaluer si les patients souffrant de la MP présentent des déficits globaux d'intégration sensorimotrice ou des déficits spécifiques dans le traitement des afférences sensorielles proprioceptives, nous avons évalué leur capacité à effectuer des mouvements d'atteinte manuelle dans quatre conditions variant la nature des informations sensorielles définissant la position de la cible et de la main. Dans la condition de vision complète, la position de la cible et de la main est définie visuellement. Cette condition contrôle permettra de dissocier d'éventuels déficits dans la perception spatiale et/ou la mémoire visuospatiale des déficits sensorimoteurs mesurés dans les trois autres conditions sensorimotrices. Dans la condition sans vision du bras, la position de la cible est définie visuellement alors que la position de la main est définie proprioceptivement. Cette condition évaluera la capacité des sujets à intégrer les informations visuelles et proprioceptives (intégration intermodale). Dans les conditions proprioceptives, la position de la cible sera définie lors de mouvements de référence actif et passif. La condition active évaluera l'habileté des sujets à combiner les signaux proprioceptifs afférents aux signaux de

contrôle moteurs (copies efférentes) utilisés pour diriger la main vers la cible, puis ramener la main à la base de départ lors du mouvement de référence actif. La condition passive évaluera la capacité des sujets à effectuer des atteintes manuelles précises sur la base unique des afférences proprioceptives.

Afin de déterminer l'influence de la médication dopaminergique sur les processus sensorimoteurs, les patients souffrant de la MP sont évalués à deux reprises, à une semaine d'intervalle, avec et sans leur médication quotidienne.

Une première hypothèse propose que la circuiterie des ganglions de la base joue un rôle prioritaire dans l'intégration sensorimotrice. Cette hypothèse prédit que la précision spatiale des patients MP sans médication sera inférieure à celles des sujets en santé uniquement dans les conditions d'intégration visuo-proprioceptive (sans vision du bras) et/ou d'intégration proprioceptivo-motrice (proprioceptive active). L'observation que la précision spatiale des patients MP est significativement diminuée uniquement dans les conditions proprioceptives confirmera l'hypothèse alternative que la circuiterie des ganglions de la base joue un rôle clé dans le traitement des afférences proprioceptives. Cette hypothèse alternative prédit également que la précision spatiale des sujets en santé et souffrant de la MP devrait être supérieure dans la condition proprioceptive active en comparaison à la condition passive. Qui plus est, les deux groupes de sujets devraient montrer une amélioration similaire de leur précision, dans la condition active, lorsque la copie d'efférence est disponible.

Finalement, si l'hypothèse que la médication dopaminergique interfère avec le traitement des afférences proprioceptives est véridique, la précision spatiale des sujets MP devrait être inférieure dans la condition médicamentée que dans la condition non médicamentée dans les conditions proprioceptives actives et passives. Par ailleurs, si la perte dopaminergique dans la circuiterie des ganglions de la base des patients MP est directement responsable des déficits sensorimoteurs observés, la médication dopaminergique devrait améliorer ces déficits.

La deuxième section de cette revue de la littérature sera organisée autour de trois questions : 1) quel est l'impact de la maladie de Parkinson sur le contrôle en temps réel du mouvement? 2) est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans le contrôle en temps réel du mouvement? et 3) quelle est l'influence de la médication dopaminergique sur le contrôle en temps réel du mouvement?

Quel est l'impact de la maladie de Parkinson sur le contrôle en temps réel des mouvements?

Un autre aspect essentiel à la réalisation d'une atteinte manuelle précise est la capacité d'utiliser les informations visuelles et proprioceptives afin d'effectuer des corrections rapides pendant l'exécution du mouvement. Certaines études suggèrent que les personnes souffrant de la maladie de Parkinson (MP) présentent des déficits dans la correction en temps réel des erreurs motrices (Tunik et al. 2007). Cette question actuelle fait cependant l'objet de controverses. Dans cette section, je traiterai d'abord brièvement des mécanismes de contrôle en temps réel du mouvement, puis je présenterai les résultats de certaines études qui ont évalué l'habileté des personnes souffrant de la MP à guider, en temps réel, des mouvements d'atteinte manuelle.

Mécanismes de contrôle en temps réel des mouvements

Les théories actuelles proposent que la réalisation d'une atteinte manuelle implique plusieurs étapes successives : la localisation de la cible dans l'espace, l'estimation de la position du bras et de la main, la planification de la trajectoire du mouvement et la correction des erreurs durant l'exécution du mouvement. Au cours du dernier siècle, les chercheurs en neurosciences du mouvement ont proposé plusieurs stratégies de contrôle pour exécuter une atteinte manuelle précise. L'hypothèse pionnière de Woodworth a été la plus influente (Woodworth, 1899). Selon ce modèle, les mouvements d'atteinte manuelle seraient divisés en deux phases distinctes. Une première phase balistique préprogrammée

(impulsion initiale ou « feedforward ») permettrait le transport de la main à proximité de la cible. Durant la deuxième phase de contrôle correctif, les informations visuelles et proprioceptives seraient utilisées (rétroaction ou « feedback ») afin de réduire l'écart entre la position de la main et de la cible (Milner 1992; Plamondon et Alimi 1997; Elliott et al. 2010). Le modèle de Woodworth propose donc que les mouvements d'atteinte manuelle soient planifiés avant le début du mouvement et pourraient être corrigés relativement tardivement pendant le mouvement.

Depuis les travaux initiaux de Woodworth, l'implication relative des processus centraux de planification motrice précédant le mouvement et du contrôle correctif pendant l'exécution du mouvement ont fait l'objet de nombreux travaux et a suscité de grands débats (Paillard 1996; Elliott et al. 2010). Au cours de la dernière décennie, il est devenu de plus en plus clair que la flexibilité et la complexité des mouvements humains ne peuvent pas être entièrement expliquées par le simple modèle à deux composantes de Woodworth et ses successeurs (Elliott et al. 2010). Une hypothèse plus récente propose que les informations sensorielles soient utilisées en temps réel afin de guider le déplacement de la main pendant l'exécution du mouvement (voir Desmurget et Grafton 2000, pour une revue).

La correction en temps réel de la trajectoire de nos mouvements représente un défi formidable pour le cerveau dû aux importants délais nécessaires au traitement des informations sensorielles. La majorité des études antérieures étudiant les mécanismes de correction en temps réel ont porté sur le rôle des informations visuelles. Une première série d'évidences majeures supportant l'existence de ces mécanismes de correction rapide provient de l'utilisation de protocoles de perturbation de la position d'une cible visuelle. Dans ces protocoles, la position de la cible à atteindre est subitement déplacée (« saut de cible ») pendant la saccade oculaire, ce qui rend impossible la détection consciente de ce déplacement. Néanmoins, les sujets modifient rapidement la trajectoire de leur main afin d'atteindre la nouvelle position de la cible (Prablanc et Martin 1992; Desmurget et al. 1999; Pisella et al. 2000; Desmurget et Grafton 2000). La rapidité avec laquelle des ajustements sont produits, sans même que le déplacement de la cible ne soit perçu, suggère que ces

corrections rapides soient générées par des processus automatiques inconscients (Pisella et al. 2000; Saunders et Knill 2003; Franklin et Wolpert 2008; Brière et Proteau 2011).

De façon similaire, l'utilisation de protocoles perturbant la position de la représentation visuelle de la main a supporté l'existence de mécanismes de correction rapide (Sarlegna et al. 2003; Saunders et Knill 2003; Franklin et Wolpert 2008; Brière et Proteau 2011). Dans ces protocoles, les sujets ne peuvent pas voir directement leur main. Cependant, ils peuvent visualiser le déplacement d'un curseur représentant la position de leur main sur un écran d'ordinateur. Immédiatement après l'amorce du mouvement, le curseur est subitement déplacé. Encore une fois, malgré que le déplacement du curseur soit imperceptible, les sujets modifient rapidement la trajectoire de leur mouvement afin de compenser pour le « saut de curseur » et ainsi atteindre la cible visée.

Finalement, d'autres évidences en faveur de l'existence de mécanismes de contrôle en temps réel proviennent d'études dans lesquelles les erreurs dans l'exécution du mouvement présentent une origine interne plutôt que d'être induites par une manipulation expérimentale (Messier et Kalaska 1999; Bédard et Proteau 2004; Desmurget et al. 2005; Khan et al. 2006). Ces études ont évalué le décours temporel des processus de correction qui prennent place durant le mouvement en comparant la précision et la variabilité des mouvements à différents instants ou marqueurs cinématiques (sommet d'accélération, sommet de vitesse, sommet de décélération et fin du mouvement). D'autres études ont plutôt utilisé des analyses corrélationnelles afin d'évaluer si la cinématique initiale (variabilité au sommet d'accélération ou de vitesse) prédit la précision finale des mouvements (Messier et Kalaska 1999). Elles ont révélé que la position finale d'atteintes manuelles n'était pas entièrement déterminée par les processus centraux de planification motrice précédant l'amorce du mouvement, mais plutôt que des ajustements correctifs prenaient place afin d'optimiser la précision finale des mouvements.

Bien qu'il soit généralement convenu que les systèmes pariétal et pré-moteur sont responsables de la sélection, la préparation et l'exécution des mouvements, plusieurs travaux ont démontré que les boucles de rétroaction visuelle permettant le contrôle en temps réel de l'atteinte manuelle relevaient prioritairement du cortex postérieur pariétal

(Desmurget et al. 1999; Pisella et al. 2000) et du cervelet (Day et al. 1998; Inoue et al. 1998).

En comparaison aux nombreuses études évaluant les mécanismes de correction en temps réel sur la base des informations visuelles, très peu d'études ont évalué l'existence de mécanismes de contrôle en temps réel dans une situation où seules les informations proprioceptives sont disponibles pour définir les positions de la main et de la cible (Tunik et al. 2007; Gosselin-Kessiby et al. 2008, 2009).

Une recherche récente a évalué l'influence de la vision et de la proprioception dans le contrôle en temps réel du mouvement (Gosselin-Kessiby et al. 2008). Dans la condition proprioceptive, les positions de la cible et de la main étaient définies uniquement par les informations proprioceptives. Les sujets devaient d'abord orienter une poignée rectangulaire tenue dans la main droite avec une fente cible dont l'orientation était perçue à l'aide des informations proprioceptives de la main gauche. Ensuite, on demandait aux sujets d'effectuer un mouvement d'atteinte manuelle rapide en direction de la fente cible sans modifier l'orientation initiale de la main. Malgré l'instruction de ne pas modifier l'orientation de la main, une diminution significative des erreurs d'orientation de la main a été observée suite au mouvement d'atteinte manuelle. Cette observation a démontré l'existence de mécanismes de correction automatique basés exclusivement sur les informations proprioceptives.

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué les structures nerveuses associées au contrôle en temps réel de mouvement sur la base unique des informations proprioceptives.

Maladie de Parkinson et contrôle en temps réel des mouvements

Les résultats des études évaluant l'influence de la MP sur le contrôle en temps réel de mouvements sont contradictoires (Gentilucci et Negrotti 1999; Desmurget et al. 2004; Negrotti et al. 2005; Tunik et al. 2007). Certains auteurs rapportent l'absence de déficits (Gentilucci et Negrotti 1999; Desmurget et al. 2004; Negrotti et al. 2005) alors que d'autres

suggèrent que ces mécanismes de correction en temps réel sont déficients (Tunik et al. 2007).

Desmurget et ses collègues (2004) ont évalué l'habileté de patients souffrant de la MP à rapidement corriger la trajectoire d'une atteinte manuelle suite à un saut de cible de deux amplitudes différentes; un petit saut de cible imperceptible (4 cm) et un plus grand saut de cible perçu consciemment (6 cm). Les résultats ont indiqué que les patients MP montrent des déficits uniquement lorsqu'une correction discrète doit être effectuée à la fin du mouvement afin de compenser pour un saut de cible perçu consciemment (6 cm). Cette observation a suggéré que les patients souffrant de la MP ne présentent pas de déficits dans la genèse de corrections rapides et automatiques qui prennent place durant l'exécution des mouvements. Toutefois, le contexte sensorimoteur dans lequel les mouvements ont été réalisés doit être pris en considération. En effet, même si l'information visuelle de la main n'était pas disponible pendant le mouvement, il ne s'agit pas d'une condition purement proprioceptive puisque les mouvements étaient réalisés vers une cible visuelle et les sujets pouvaient voir leur main à la position de départ.

Par ailleurs, les travaux menés par Tunik et coll. (2007) supportent l'hypothèse que les patients souffrant de la MP présentent des difficultés particulières dans l'utilisation des informations proprioceptives pour corriger en temps réel des erreurs dans leur mouvement. Les sujets devaient exécuter un mouvement d'atteinte manuelle assisté d'un mouvement du tronc afin de toucher leur nez avec l'index de la main droite. Aucune information visuelle n'était disponible durant la séance expérimentale. Lors de certains essais (60 % distribués aléatoirement), le mouvement du tronc était bloqué à l'amorce du mouvement à l'aide d'un électroaimant placé sur un harnais dans le dos des participants. Les patients souffrant de la MP ont été incapables d'effectuer des mouvements fluides et précis uniquement lors des essais perturbés par le blocage du tronc. Ces résultats suggèrent que la capacité des patients MP à effectuer des ajustements rapides de la trajectoire de leurs mouvements suite à la perturbation du tronc est diminuée.

Est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans le contrôle en temps réel du mouvement?

Une étude neurophysiologique menée chez le primate non-humain a démontré que l'activité unitaire du globus pallidus (GPi) est fortement modulée en fonction du nombre de sous-mouvements correctifs produits lors de l'exécution d'une tâche d'atteinte manuelle (Roy et al. 2008). Des études en neuroimagerie menées chez l'humain ont également fourni des arguments qui supportent l'implication des ganglions de la base dans le contrôle en temps réel des mouvements (Tunik et al. 2009; Grafton et Tunik 2011)

Par exemple, une étude récente en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a évalué, chez des jeunes adultes en santé, les régions sous-corticales associées à la genèse de sous-mouvements correctifs suivant l'introduction d'une perturbation dynamique ou cinématique lors d'une atteinte manuelle (Grafton et Tunik 2011). Dans les deux conditions, les mouvements étaient réalisés vers une cible visuelle. La perturbation dynamique consistait en l'introduction d'une force perturbatrice (imprévisible et d'amplitude variable) suivant l'initiation du mouvement, alors que la perturbation cinématique consistait en la réduction subite de la taille de la cible à l'initiation du mouvement. Les analyses ont révélé que l'activité du GPi et du noyau sous-thalamique était fortement associée au nombre de sous-mouvements correctifs uniquement lorsqu'une perturbation dynamique introduisait des erreurs proprioceptives, et non lorsqu'une modification subite de la taille de la cible introduisait des erreurs visuelles. Ces résultats supportent un rôle spécifique des ganglions de la base dans la correction d'erreur lorsque les ajustements en temps réel requièrent un contrôle de l'aspect dynamique des mouvements. Étant donné que cette perturbation est détectée sur la base des informations proprioceptives, ces résultats sont également compatibles avec l'hypothèse que les ganglions de la base seraient préférentiellement impliqués dans l'utilisation en temps réel des informations proprioceptives pour le contrôle du mouvement.

D'autres travaux réalisés chez les sujets souffrant et/ou porteurs du gène de la maladie de Huntington (MH), une autre maladie neurologique qui altère le fonctionnement

normal des ganglions de la base, suggèrent l'implication des ganglions de la base dans le contrôle en temps réel des mouvements (Smith et Shadmehr 2000). Les sujets devaient déplacer l'extrémité d'un bras de robot vers des cibles visuelles. Afin d'évaluer l'intégrité des processus de contrôle en temps réel, ces chercheurs ont appliqué une perturbation dynamique discrète et imprévisible (impulsion de force d'amplitude et de direction différente, 1 essai sur 4), suivant l'initiation des mouvements. Contrairement aux personnes en santé, la performance des patients MH fut caractérisée par de très grandes erreurs spatiales et des trajectoires irrégulières reflétant l'absence de compensations efficaces pour ces perturbations. De façon intéressante, la détérioration de la fluidité des trajectoires était observée seulement 200-300 ms après le début du mouvement. Par conséquent, Smith et coll. (2000) ont suggéré, d'une part, que la planification motrice est relativement intacte, et d'autre part, que les mécanismes de correction en temps réel des erreurs de mouvement sont significativement altérés dans la MH. Étant donné que ces perturbations dynamiques sont détectées sur la base de la proprioception, ces résultats sont compatibles avec l'idée que la dysfonction des ganglions de la base associée à la MH interfère avec l'utilisation efficace des informations proprioceptives pour le contrôle en temps réel des mouvements.

Ensemble, les travaux de Tunik et coll. (2007) menés chez les patients souffrant de Parkinson et ceux de Smith et coll. (2000) menés chez les patients souffrant de Huntington suggèrent que les ganglions de la base pourraient jouer un rôle important dans le traitement en temps réel des informations proprioceptives.

Quelle est l'influence de la médication dopaminergique sur le contrôle en temps réel de mouvements?

À notre connaissance, une seule étude a évalué l'influence de la médication dopaminergique sur la capacité de patients atteints de la MP à corriger, en temps réel, la trajectoire de leurs mouvements (Tunik et al. 2007). Les détails méthodologiques de cette étude sont présentés dans la section précédente. Brièvement, les sujets devaient effectuer des corrections rapides de la trajectoire de la main suite au blocage du tronc lors de certains

essais. Les patients parkinsoniens ont été testés avec (ON) et sans (OFF) leur médication quotidienne. Les résultats montrent que la médication dopaminergique améliore les symptômes moteurs cliniques (section III, UPDRS) ainsi que certains aspects cinématiques du mouvement. Cependant, la médication n'a pas permis de normaliser la performance des sujets souffrant de la MP. De plus, bien que les patients dans la condition ON étaient en moyenne plus efficaces que dans la condition OFF, la médication n'a pas permis une amélioration significative des capacités d'ajustement rapide et fluide de la trajectoire du mouvement.

L'influence de la médication dopaminergique sur plusieurs aspects de la performance sensorimotrice demeure donc controversée. D'autres études évaluant la capacité de sujets atteints de la MP avec et sans leur médication devront être conduites afin de déterminer le rôle des circuits dopaminergiques sur plusieurs aspects essentiels du contrôle des mouvements.

Objectifs et hypothèses de recherche : étude 2

Dans notre première étude, nous avons démontré que les patients parkinsoniens médicamenteux et non médicamenteux produisaient, en moyenne, des erreurs spatiales d'atteinte manuelle plus grandes que les personnes en santé uniquement lorsque les positions de la cible et de la main étaient définies sur la base des informations proprioceptives (Mongeon et al. 2009). L'objectif de la présente étude est de déterminer si ces imprécisions spatiales sont prioritairement le résultat de déficits dans les processus centraux de planification motrice ou dans le guidage en temps réel des mouvements.

Afin d'évaluer cette question, nous avons comparé l'influence de quatre conditions sensorimotrices sur la précision finale et la cinématique initiale d'atteintes manuelles effectuées chez des personnes en santé et des patients MP dans les conditions médicamenteuse et non médicamenteuse. Si les patrons dans les erreurs finales sont prioritairement déterminés par les processus centraux de planification motrice qui précèdent l'amorce du mouvement, la cinématique initiale des atteintes manuelles devrait montrer des tendances similaires à travers les conditions sensorielles et prédire les patrons dans les erreurs finales. Nous avons également calculé un index d'efficacité du guidage en temps réel des mouvements afin de comparer la performance des personnes en santé à celle des patients MP dans chacune des conditions sensorielles évaluées.

Une première hypothèse propose que la circuiterie des ganglions de la base joue un rôle prioritaire dans le contrôle en temps réel des mouvements. Cette hypothèse prédit que l'efficacité des mécanismes de correction sera inférieure chez les patients souffrant de la MP par rapport aux sujets en santé dans l'ensemble des conditions expérimentales. Une deuxième hypothèse suppose que les patients souffrant de la MP présentent des déficits uniquement dans l'utilisation en temps réel des informations proprioceptives. Ainsi, l'observation que l'efficacité des ajustements en temps réel des patients MP est spécifiquement diminuée dans les conditions proprioceptives confirmera l'hypothèse alternative que la circuiterie des ganglions de la base joue un rôle clé dans les mécanismes de contrôle en temps réel reposant sur l'utilisation des informations proprioceptives.

Finalement, si l'hypothèse que la médication dopaminergique n'altère pas l'utilisation en temps réel des informations proprioceptives est soutenue, l'efficacité du guidage en temps réel des mouvements des sujets MP devrait être similaire dans les conditions médicamentée et non médicamentée. Étant donné que les résultats de notre première étude ont montré que la précision finale des mouvements des patients MP médicamentés et non médicamentés est similaire dans les conditions proprioceptives, nous privilégions cette hypothèse unique.

La troisième partie de cette revue de la littérature sera organisée autour de trois questions principales: 1) quel est l'impact de la maladie de Parkinson sur les processus d'adaptation motrice? 2) est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans les processus d'adaptation motrice? et 3) quelle est l'influence de la médication dopaminergique sur la performance motrice et les processus d'adaptation motrice?

Quel est l'impact de la maladie de Parkinson sur les processus d'adaptation motrice?

Une propriété fondamentale du cerveau humain est l'habileté d'utiliser les informations sensorielles, principalement la vision et la proprioception afin d'adapter nos mouvements aux caractéristiques changeantes de l'environnement. Certaines études menées en laboratoire suggèrent que les troubles du mouvement dans la maladie de Parkinson (MP) incluent des déficits dans l'adaptation motrice (Canavan et al. 1990; Fucetola et Smith 1997; Krebs et al. 2001; Contreras-Vidal et al. 2002; Teulings et al. 2002; Contreras-Vidal et Buch 2003; Fernandez-Ruiz et al. 2003; Messier et al. 2007; Paquet et al. 2008). Cependant, les mécanismes fondamentaux qui sous-tendent ces déficits adaptatifs ne sont pas encore élucidés. Dans cette section, je traiterai d'abord des caractéristiques générales de l'adaptation motrice, puis je présenterai les résultats de certaines études supportant l'idée que les personnes souffrant de la MP présentent des difficultés particulières dans l'adaptation motrice.

L'adaptation motrice

L'adaptation motrice est la réduction des erreurs systématiques produites par une perturbation des conditions naturelles afin de retrouver le niveau initial de performance (Krakauer 2009). Cette perturbation peut être interne, par exemple la fatigue musculaire, ou externe, par exemple lorsque l'on regarde à travers des prismes. Des modèles théoriques récents suggèrent que la capacité d'adapter nos mouvements à des conditions externes

requiert l'apprentissage de modèles internes (MI), des associations sensorimotrices entre les caractéristiques physiques de nos membres et l'espace extra personnel en utilisant les informations visuelles et proprioceptives (Wolpert et Ghahramani 2000). La capacité d'effectuer plusieurs tâches familières, comme conduire une automobile et manipuler des objets, dépend de l'intégrité de cette habileté. Par exemple, la conduite automobile nécessite l'apprentissage des associations sensorimotrices entre la force appliquée sur le volant, la quantité de rotation du volant et le changement de direction de la voiture. Similairement, la manipulation d'un nouvel objet (ex. : marteau, bâton de golf) nécessite l'apprentissage des associations sensorimotrices entre la longueur de l'objet, l'amplitude du mouvement de bras requis pour atteindre la cible et la force nécessaire pour déplacer le segment bras-objet. L'efficacité avec laquelle nous interagissons avec une variété d'objets dont les caractéristiques visuelles et mécaniques sont différentes démontre les remarquables capacités adaptatives du système sensorimoteur humain (Wolpert et al. 2001).

Les mécanismes d'adaptation motrice sont généralement étudiés à l'aide de deux protocoles expérimentaux: l'adaptation cinématique et l'adaptation dynamique. L'adaptation cinématique ou visuomotrice prend place suite à la perturbation de la rétroaction visuelle d'un mouvement. Dans le contexte d'une atteinte manuelle vers une cible visuelle, cette perturbation induit une dissociation entre la position d'une cible et le déplacement de la main requis pour atteindre cette cible (Krakauer et al. 2000; Shabbott et Sainburg 2010). Les participants doivent donc apprendre une nouvelle association entre la vision et l'action afin d'exécuter des atteintes manuelles précises (MI d'une nouvelle association visuomotrice). L'adaptation dynamique prend généralement place suite à l'application d'une force externe (champs de force) qui perturbe la trajectoire de la main. Cette perturbation induit une dissociation entre la position d'une cible et les forces requises à l'atteinte de cette cible (MI de la nouvelle dynamique ou nouvelles propriétés inertielles du mouvement de bras) (Orban de Xivry et al. 2010; Mattar et Ostry 2010).

Les protocoles d'adaptation motrice comportent généralement trois principales phases expérimentales. Dans la première, que l'on nomme « performance de base », nous évaluons la performance des participants dans la tâche étudiée en l'absence de perturbation. Dans la deuxième, la phase d'apprentissage, nous évaluons l'habileté du participant à

apprendre à adapter ses mouvements, c'est-à-dire à réduire ses erreurs spatiales suite à l'introduction d'une perturbation cinématique ou dynamique. L'erreur commise lors du premier essai de cette phase reflète généralement la taille de la perturbation. Après quelques essais de pratique, les participants diminuent progressivement leurs erreurs spatiales et retrouvent leur précision initiale (performance de base) en intégrant les paramètres de la perturbation aux commandes motrices (adaptation). La différence entre l'erreur produite à l'essai 1 suivant l'introduction de la perturbation et les erreurs commises à la fin de la phase d'apprentissage est une variable fréquemment utilisée afin d'évaluer la taille de l'adaptation qui a pris place. Dans la troisième phase, que l'on nomme « effet consécutif » ou « dé-adaptation », nous mesurons l'effet du retrait soudain de la perturbation. La trajectoire de la main est initialement déviée dans la direction opposée à la perturbation, avant de revenir progressivement à la normale (performance de base). La taille de l'erreur à l'essai 1 suivant le retrait de la perturbation (effet consécutif) et la rapidité (nombre d'essais) avec laquelle la performance est ramenée à la normale (dé-adaptation) reflètent dans quelle mesure le MI de l'association sensorimotrice naturelle a été modifié au cours de la phase d'apprentissage.

L'évaluation des capacités adaptatives des jeunes adultes en santé a suggéré la présence de deux phases lors de l'apprentissage d'une nouvelle association visuomotrice (Krakauer et al. 2000) : une phase initiale pendant laquelle les erreurs visuospatiales diminuent rapidement et une phase tardive durant laquelle les erreurs diminuent graduellement. En accord avec cette hypothèse, le décours temporel de la réduction de l'erreur suite à l'introduction d'une perturbation visuomotrice est mieux caractérisé par une fonction exponentielle double. L'observation de ces deux phases a suggéré que deux mécanismes distincts et successifs interviennent durant l'adaptation motrice. Le déclin rapide des grandes erreurs initiales détectées consciemment refléterait l'utilisation d'une stratégie cognitive explicite. Ensuite, lorsque la taille des erreurs se retrouve dans l'étendue de la variabilité inter-essais du participant, le déclin plus graduel des erreurs et la stabilisation de la performance serait le résultat de processus d'apprentissage implicites (Krakauer et al. 2000; Contreras-Vidal et Buch 2003; Malfait et Ostry 2004).

L'idée que deux mécanismes distincts interviennent durant l'adaptation motrice est supportée par les résultats d'autres recherches. Par exemple, les travaux menés par Kagerer

et coll. ont montré que le décours temporel de l'introduction d'une perturbation influence le niveau d'adaptation et la taille des effets consécutifs (Kagerer et al. 1997). Dans cette étude, les participants devaient effectuer des atteintes manuelles vers des cibles visuelles sur une tablette digitale. Les sujets ne voyaient jamais leur main directement. Cependant, un curseur représentant la position et le déplacement de la main était visualisé sur un écran d'ordinateur. Les participants devaient adapter leurs mouvements à une perturbation visuomotrice, une rotation de 90° du curseur représentant la main. Deux groupes de sujets ont pris part à l'étude : le premier était soumis à une perturbation soudaine (introduction de la perturbation dans sa totalité à l'essai 1), alors que le deuxième était soumis à une perturbation graduelle (introduite graduellement au cours de 9 blocs d'essais, 10° par bloc). Les participants exposés à la perturbation graduelle ont montré un niveau d'adaptation final plus grand, une performance moins variable en fin d'apprentissage et des effets consécutifs plus persistants que ceux exposés à la perturbation soudaine.

Lorsqu'une perturbation de grande taille est introduite soudainement, les participants détectent la présence de la perturbation dès son application. À l'opposé, lorsqu'une perturbation est graduellement introduite au cours de plusieurs blocs d'essais, les participants ne peuvent généralement pas détecter la présence de la perturbation jusqu'au moment où cette dernière est retirée (effet consécutif). Les observations de Kagerer et ses collègues (1997) ont donc suggéré que lors de l'adaptation à une perturbation soudaine, les participants apprennent à réduire les erreurs visuospatiales en utilisant des stratégies cognitives explicites, alors que l'adaptation à une perturbation graduelle ferait intervenir prioritairement des mécanismes d'apprentissages moteurs implicites. Les résultats d'une étude portant sur l'adaptation à des perturbations dynamiques soudaine et graduelle corroborent cette conclusion (Malfait et Ostry 2004). Qui plus est, un modèle computationnel récent est compatible avec ces données expérimentales (Smith et al. 2006; Kording et al. 2007). Ce modèle propose que deux mécanismes distincts et complémentaires opèrent durant l'adaptation motrice : le premier permet des ajustements rapides (« module rapide ») lorsqu'une grande perturbation subite et transitoire se produit. Cependant, il présente une faible capacité de rétention. Le deuxième mécanisme adaptatif permet des ajustements lents (« module lent ») lorsqu'une perturbation prend place graduellement au cours du temps (ex. : changement de la longueur des segments corporels

au cours du développement), mais présente une capacité élevée de rétention. Une question qui demeure sans réponse et qui nous intéresse tout particulièrement dans le cadre de cette thèse concerne le substrat anatomique à ces mécanismes adaptatifs distincts. Nous reviendrons sur ce point ultérieurement.

Maladie de Parkinson et adaptation motrice

Plusieurs études suggèrent que la MP interfère avec l'habileté d'utiliser les informations visuelles et proprioceptives afin d'adapter les mouvements à de nouvelles situations (Canavan et al. 1990; Fucetola et Smith 1997; Krebs et al. 2001; Teulings et al. 2002; Contreras-Vidal et Buch 2003; Fernandez-Ruiz et al. 2003; Messier et al. 2007). Cependant, les déficits dans l'adaptation motrice des patients souffrant de la MP n'apparaissent ni globaux, ni observés de façon consistante à travers les différentes études.

Certaines études ont évalué l'habileté de patients souffrant de la MP à adapter leurs mouvements à une perturbation visuomotrice produite par le port de lentilles prismatiques. Cette lunette spécialisée produit une déviation latérale du champ visuel qui introduit une discordance entre la position visuelle de la cible et le déplacement de la main requis pour atteindre cette cible. Les résultats de ces études d'adaptation prismatique sont conflictuels. Certains chercheurs ont observé des déficits adaptatifs chez les sujets souffrant de la MP (Canavan et al. 1990; Fernandez-Ruiz et al. 2003) alors que d'autres suggèrent que ces processus sont intacts (Weiner et al. 1983; Stern et al. 1988). Par exemple, dans l'étude de Stern et coll. (1988), les sujets souffrant de la MP ont montré un niveau d'adaptation final, une vitesse d'adaptation et un effet consécutif similaire aux sujets en santé. Cette étude présentait cependant une limite importante. Les patients MP montraient un biais initial dans la direction opposée à la déviation prismatique, ce qui a pour effet de réduire la taille de la perturbation et ainsi faciliter l'adaptation visuomotrice.

À l'opposé, Fernandez-Ruiz et coll. (2003) ont rapporté une adaptation visuomotrice déficiente chez les patients MP. Les participants devaient lancer une balle vers une cible placée à deux mètres devant eux à la hauteur de l'épaule. Comme dans

l'étude de Stern et coll. (1988), les sujets souffrant de la MP ont montré la même amplitude d'adaptation et la même vitesse d'adaptation que les sujets en santé. Cependant, la taille de l'effet consécutif des sujets MP était significativement réduite par rapport aux sujets en santé.

Des résultats contradictoires concernant les capacités adaptatives des personnes souffrant de la MP ont également été rapportés dans le contexte de tâches d'adaptation de dessin et d'écriture (Fucetola et Smith 1997; Contreras-Vidal et al. 2002; Teulings et al. 2002). Dans ces études, la tâche consistait soit à dessiner des figures ou à écrire des séquences de « l » successifs sur une tablette digitale. La rétroaction visuelle du déplacement du crayon était présentée sur un écran d'ordinateur. Dans la phase d'apprentissage, un gain positif ou négatif était appliqué à la rétroaction visuelle. Ainsi, les sujets devaient ajuster l'amplitude de leurs mouvements afin que la taille du dessin ou de l'écriture soit adaptée aux exigences de la tâche. Les résultats de ces différentes études suggèrent que les sujets souffrant de la MP étaient moins (Fucetola et Smith 1997; Teulings et al. 2002) ou aussi (Contreras-Vidal et al. 2002) efficaces que les sujets en santé pour ajuster leurs mouvements à la perturbation visuelle.

La grande majorité des études antérieures ont évalué l'adaptation visuomotrice des patients souffrant de la MP sans égard aux phases initiales et tardives d'apprentissage. Cette approche peut masquer des déficits spécifiques dans une phase particulière de l'apprentissage. Quelques études plus récentes ont évalué les effets spécifiques de la MP sur les différentes phases d'une adaptation visuomotrice (Contreras-Vidal et Buch 2003; Messier et al. 2007; Paquet et al. 2008) ou dynamique (Krebs et al. 2001). Par exemple, Contreras-Vidal et Buch (2003) ont utilisé une perturbation cinématique (rotation de 90° de la représentation visuelle de la main). Les phases initiale et finale de l'adaptation étaient définies comme les vingt premiers et les vingt derniers essais. La variable utilisée pour mesurer l'adaptation est l'erreur directionnelle, c'est-à-dire la différence en degré entre le vecteur reliant la position de départ et la position de la cible et le vecteur reliant la position de départ à la position de la main 80 ms après l'amorce du mouvement. De façon générale, l'adaptation à la perturbation visuomotrice était plus lente chez les patients souffrant de la MP. Une analyse détaillée des phases d'adaptation a révélé une adaptation initiale similaire

entre les patients MP et les sujets en santé. Cependant, durant la phase finale de l'adaptation, ils ont été incapables de réduire leurs erreurs directionnelles afin de retrouver le niveau de précision observé avant l'exposition à la perturbation (performance de base). En accord avec cette dernière observation, la taille de l'effet consécutif était significativement réduite chez les patients MP. Ensemble, les résultats de cette étude suggèrent que l'adaptation motrice est ralentie et diminuée, mais pas totalement abolie par la MP. Toutefois, les cibles expérimentales étaient séparées de 90^0 , de façon similaire à la taille de la perturbation. Par conséquent, l'adaptation à la perturbation pouvait s'effectuer par un simple mouvement dirigé vers la cible voisine. L'utilisation d'une telle stratégie pourrait avoir facilité le processus initial d'adaptation ce qui pourrait expliquer l'absence de différence entre les groupes au cours de la phase initiale de l'apprentissage.

À l'opposé, les travaux de Krebs et coll. (2001) ont permis de démontrer la présence de déficits adaptatifs chez les sujets souffrant de la MP dans les phases initiales et nouvelles de l'adaptation motrice. Les participants devaient déplacer l'extrémité d'un bras robotique vers une cible visuelle. La vision de la main n'était pas disponible pendant le mouvement. Un curseur représentait l'extrémité du bras robotique sur un écran d'ordinateur. Dans la phase d'apprentissage, un champ de force vitesse-dépendant était appliqué à l'extrémité du robot et provoquait la déviation de la trajectoire. Les sujets devaient apprendre à adapter leurs mouvements à deux champs de force de direction opposée présentés en succession rapide. Suivant l'introduction du champ de force, les trajectoires initiales des participants étaient donc courbées et reflétaient la direction d'application de la force. L'adaptation motrice était évaluée principalement selon la quantité de déplacement et la déviation latérale de la trajectoire par rapport à la trajectoire linéaire idéale. La tâche expérimentale comprenait plusieurs phases: 1) la performance de base 2) la phase initiale d'adaptation, 3) la phase tardive d'adaptation, 4) le transfert négatif (perturbation inverse) et 5) l'effet consécutif. En moyenne, la vitesse d'adaptation des sujets MP était inférieure à celle des sujets en santé lors des phases initiales d'adaptation et de transfert négatif. Cette différence s'est avérée significative uniquement pour la phase de transfert négatif. Ces résultats suggèrent que les patients MP présentent des difficultés particulières dans les phases initiales de l'adaptation à une nouvelle association sensorimotrice.

Des résultats similaires ont été obtenus avec une perturbation visuomotrice chez des sujets souffrant de la MP (Messier et al. 2007). Cette étude a démontré pour la première fois, à l'aide d'un paradigme d'apprentissage visuomoteur à plusieurs phases, l'impact sélectif de la MP sur la capacité d'adapter les mouvements effectués dans l'espace tridimensionnel. Les participants devaient effectuer des mouvements d'atteinte manuelle vers une cible visuelle dans un environnement virtuel, sans la vision de leur main durant le mouvement. Suivant chaque mouvement, les participants recevaient une connaissance de leur résultat (c.-à-d. une reconstruction de la trajectoire réalisée vers la cible visée). La trajectoire présentée pouvait être véridique ou perturbée de 10 cm le long de l'axe horizontal et vertical. Le paradigme expérimental consistait en 4 phases expérimentales : la performance de base, la perturbation bi axiale initiale, la perturbation bi axiale inverse et l'effet consécutif. Tout comme dans les travaux de Krebs et coll. (2001), les sujets souffrant de la MP ont montré des déficits d'adaptation lors de la perturbation inverse et lors de l'évaluation de l'effet consécutif.

La présence de déficits spécifiques dans l'apprentissage de la dissociation inverse qui requiert une reconfiguration d'une association sensorimotrice récemment apprise suggère que les sujets souffrant de la MP présentent des déficits dans le changement rapide de contexte sensorimoteur (« context switching »). Une deuxième hypothèse, non exclusive, est que les déficits dans l'adaptation à la perturbation inverse découlent de difficultés dans la mise en place d'une stratégie compensatrice lorsque les patients sont confrontés à de grandes erreurs visuospatiales. Par exemple, dans les travaux de Messier et coll. (2007), la perturbation inverse introduit un biais visuomoteur deux fois plus grand que lors de la perturbation initiale. En effet, normalement, à la fin de l'adaptation à la perturbation initiale les sujets amenaient leur main 10 cm à gauche et 10 cm en dessous de la cible. Lors du renversement de la perturbation à l'essai suivant, la trajectoire présentée se trouvait donc à 20 cm à gauche et 20 cm en dessous de la cible.

En accord avec cette idée, certains travaux présentés précédemment ont suggéré que différents mécanismes opèrent pendant l'adaptation motrice. Ces mécanismes traiteraient les petites et les grandes erreurs spatiales différemment (Krakauer et al. 2000; Malfait et Ostry 2004). La correction de grandes erreurs spatiales détectées consciemment

impliquerait l'utilisation de stratégies de correction explicites alors que les petites erreurs spatiales, qui ne sont pas perçues consciemment, impliqueraient des mécanismes de corrections implicites.

En somme, les capacités adaptatives des patients souffrant de la MP varient de façon substantielle à travers les différentes études. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la grande diversité de résultats observée dans la littérature, dont la nature et la taille des perturbations introduites, l'utilisation de différentes phases expérimentales pour évaluer l'adaptation, le plan des mouvements étudiés, les différentes exigences cognitives des tâches d'adaptation utilisées ainsi que le degré de sévérité et la condition (sous médication ou non) des patients testés (voir tableau annexe 4). Toutefois, certains travaux ayant évalué la capacité d'adaptation de sujets souffrant de la MP sans leur médication quotidienne (Krebs et al. 2001; Messier et al. 2007) sont compatibles avec l'hypothèse que les patients souffrant de la MP présentent des difficultés sélectives dans une situation faisant intervenir de grandes erreurs visuospatiales dont la correction repose sur l'utilisation de stratégie cognitive explicite. Cependant, cette hypothèse n'a jamais été évaluée directement.

Est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans les processus d'adaptation motrice?

La dégradation des capacités adaptatives des patients souffrant de la MP suggère l'implication des ganglions de la base dans les processus adaptatifs. Cette hypothèse est corroborée par plusieurs études en neuroimagerie qui démontrent une contribution majeure des ganglions de la base dans l'adaptation des mouvements à l'environnement externe (Krebs et al. 1998; Shadmehr et Holcomb 1999; Krakauer et al. 2004; Seidler et al. 2006).

De façon similaire aux études psychophysiques menées chez les patients souffrant de la MP, certaines études en neuroimagerie soulignent l'implication des ganglions de la base dans certaines phases spécifiques de l'adaptation motrice (Krebs et al. 1998; Krakauer et al. 2004; Seidler et al. 2006). Par exemple, Krebs et coll. (1998) ont évalué, à l'aide de

PET scan, l'implication de différentes régions sous corticales dans les phases initiales et finales de l'adaptation motrice dynamique. Un groupe de jeunes adultes en santé a réalisé des mouvements d'atteinte manuelle bidimensionnels en déplaçant l'extrémité d'un bras robotique vers des cibles visuelles. Les sujets devaient s'adapter à deux champs de force opposés, présentés en succession rapide. Une participation significative des ganglions de la base (boucles corticostriatales) a été observée: 1) durant la phase initiale d'apprentissage lorsque les sujets compensaient pour le premier champ de force et 2) lorsque les sujets devaient renverser la direction des forces apprises afin d'adapter adéquatement leurs mouvements au second champ de force. Les chercheurs ont noté une plus grande activation du striatum ventral dans ces phases initiales de l'apprentissage. Par ailleurs, les chercheurs ont observé une augmentation progressive de l'activité des boucles corticocérébelleuses au cours de la phase plus tardive d'apprentissage parallèlement à l'amélioration de la performance. Ces résultats, conjointement aux résultats de plusieurs autres études supportent l'idée que différentes structures cérébrales contribuent à différentes phases du processus d'adaptation motrice (Inoue et al. 1997, 2000; Krakauer et al. 2004; Criscimagna-Hemminger et al. 2010).

L'implication des ganglions de la base dans la phase initiale de l'apprentissage a également été suggérée sur la base d'une tâche d'adaptation visuomotrice réalisée en IRMf (Seidler et al. 2006). En comparant les régions cérébrales activées entre les différentes phases de l'adaptation d'une rotation de la représentation visuelle de la main, les auteurs ont noté une activation sélective des ganglions de la base (globus pallidus et noyau caudé) lors de la phase initiale de l'adaptation ainsi que lors de l'effet consécutif au moment du retrait soudain de la perturbation visuomotrice. De plus, les auteurs ont aussi observé une activation du cortex préfrontal, prémoteur et pariétal. L'activation de ces régions corticales supporte l'implication de processus cognitifs dans l'adaptation visuomotrice initiale.

Les corrélations entre les données comportementales récentes obtenues chez les patients souffrant de la MP et les données en neuroimagerie obtenues chez les jeunes adultes en santé suggèrent que la contribution des ganglions de la base est critique lorsque les erreurs motrices sont grandes, perçues consciemment, et que la sélection d'une stratégie motrice cognitive s'impose. Reste à savoir si les ganglions de la base jouent un rôle

prioritaire dans les mécanismes d'adaptation rapides qui prennent place au début de l'adaptation motrice.

Quelle est l'influence de la médication dopaminergique sur les processus d'adaptation motrice?

La grande majorité des études antérieures ont évalué les capacités adaptatives des personnes souffrant de la MP sous l'influence de leur médication dopaminergique (Stern et al. 1988; Fucetola et Smith 1997; Contreras-Vidal et al. 2002; Teulings et al. 2002; Contreras-Vidal et Buch 2003; Fernandez-Ruiz et al. 2003). Par conséquent, ces études ne permettent pas de dissocier l'impact de la MP de celui de la médication dopaminergique. Cette distinction est cruciale pour déterminer le rôle des ganglions de la base et des circuits dopaminergiques dans l'adaptation motrice ainsi que pour mieux comprendre l'origine des déficits adaptatifs des personnes souffrant de la MP dans les activités de la vie quotidienne.

Nous disposons de très peu d'informations sur l'influence de la médication dopaminergique sur les processus d'apprentissage. Les résultats d'une étude évaluant l'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice explicite chez des sujets souffrant de la MP avec et sans leur médication dopaminergique ont démontré que dans les phases initiales de l'apprentissage les patients sous médication apprenaient moins rapidement la séquence que les patients sans médication (Kwak et al. 2010). Une autre étude a plutôt démontré un effet positif de la médication dopaminergique dans une tâche d'adaptation visuomotrice bidimensionnelle (Paquet et al. 2008). Dans cette étude, les participants devaient déplacer un crayon sur une tablette digitale d'une position centrale vers une cible le plus directement possible. L'information visuelle directe de la main n'était pas disponible. Le déplacement du crayon pouvait seulement être observé par le déplacement du curseur sur l'écran d'ordinateur. La perturbation consistait en la représentation sur l'écran du mouvement miroir effectué sur la tablette (c.-à-d. un déplacement vers la droite sur la tablette correspondait à un déplacement vers la gauche sur l'écran alors qu'un déplacement vers le haut sur la tablette correspondait à un déplacement vers le bas sur l'écran). L'adaptation

prenait place pendant 8 blocs de 5 essais. L'erreur directionnelle angulaire, mesurée au premier changement de direction, était significativement plus petite à la fin de la pratique (bloc 5 à 8) pour les contrôles que pour les sujets MP sans médication. Sous médication, les sujets MP n'ont pas montré de telles différences par rapport aux contrôles. De plus, l'erreur était significativement plus petite pour les patients sous médication que sans médication lors des 3 derniers blocs de l'adaptation. Donc, dans cette étude, la médication dopaminergique a normalisé les déficits adaptatifs observés chez les patients non médicamenteux.

Les exigences cognitives varient grandement entre les différents protocoles d'adaptation motrice. Étant donné que la médication dopaminergique dégrade la performance dans des tâches d'apprentissage de séquence motrice explicite et dans d'autres tâches cognitives (Cools 2006; Kwak et al. 2010), il demeure indéterminé si la médication dopaminergique produit un effet bénéfique sur les processus adaptatifs. De plus, l'adaptation de mouvements naturels effectués dans l'espace tridimensionnel requiert la compensation pour la force gravitationnelle. Or, ces compensations dépendent fortement du traitement adéquat des informations proprioceptives. Étant donné que le traitement des afférences proprioceptives est souvent diminué chez les patients médicamenteux (O'Suilleabhain et al. 2001; Mongeon et al. 2009), nous ne savons toujours pas si la médication dopaminergique améliore les capacités adaptatives de patients souffrant de la MP lors de mouvements tridimensionnels similaires à ceux effectués dans les activités de la vie quotidienne.

Objectifs et hypothèses de recherche : étude 3

L'objectif de cette étude est d'étudier le rôle des ganglions de la base et des circuits dopaminergiques dans l'adaptation motrice. Pour ce faire, nous avons évalué les déficits de patients souffrant de la MP ainsi que l'impact de la médication dopaminergique sur les processus adaptatifs. Dans la majorité des études antérieures, l'adaptation motrice de patients souffrant de la MP a été évaluée dans le contexte de mouvements planaires ou lorsque la rétroaction visuelle est présentée dans un plan différent de celui dans lequel les mouvements étaient effectués. Ces exigences peuvent modifier la précision des mouvements en comparaison aux mouvements naturels avec une rétroaction visuelle présentée dans le même espace que les mouvements (Messier et Kalaska 1997).

Nous avons évalué si les patients souffrant de la MP présentent des déficits globaux dans l'adaptation motrice ou des déficits spécifiques dans les processus adaptatifs explicite ou implicite à l'aide de deux paradigmes d'adaptation motrice. Dans ses deux paradigmes, un système de réalité virtuelle était utilisé afin d'appliquer une perturbation visuomotrice tridimensionnelle : une discordance entre la trajectoire réelle de la main et la trajectoire de la main présentée dans la scène virtuelle. Cette discordance était créée par une translation de la trajectoire réelle de la main le long des axes horizontal, vertical et sagittal. Ainsi, les participants devaient apprendre une nouvelle association entre la position d'une cible et le déplacement tridimensionnel requis pour atteindre cette cible afin d'exécuter des mouvements précis.

Afin d'évaluer les processus adaptatifs explicites et implicites, nous avons manipulé la taille des erreurs spatiales produites lors de l'adaptation visuomotrice en variant le décours temporel de la perturbation. Dans la condition explicite, la perturbation était introduite soudainement, c'est-à-dire présentée dans sa totalité à l'essai 1. Cette perturbation soudaine produit une grande erreur initiale détectée consciemment et implique l'utilisation de stratégies cognitives explicites. Dans la condition implicite, la perturbation était introduite graduellement, c'est-à-dire présentée par petits bonds non détectables au cours de plusieurs essais. Cette perturbation graduelle, qui n'est généralement pas perçue

consciemment, fait intervenir des processus adaptatifs implicites.

De plus, afin de déterminer l'influence de la médication dopaminergique sur les processus d'adaptation motrice explicite et implicite, les patients souffrant de la MP ont été évalués à deux reprises, à une semaine d'intervalle, sous l'effet de leur médication et dans la condition « pratiquement OFF », 12 heures suivant la dernière dose de leur médication antiparkinsonienne quotidienne.

Nous posons l'hypothèse que la circuiterie des ganglions de la base joue un rôle sélectif dans les processus d'adaptation motrice explicite. Cette hypothèse prédit que les patients MP sans médication présenteront une vitesse d'adaptation plus lente, un niveau d'adaptation finale réduit et une désadaptation plus lente en comparaison aux personnes en santé uniquement dans l'adaptation explicite. Le scénario inverse suggérera que les ganglions de la base jouent un rôle prioritaire dans les processus adaptatifs implicites. Par ailleurs, l'observation que les patients MP montrent une performance adaptative significativement inférieure à celle des sujets en santé dans l'adaptation explicite et implicite suggérera que les ganglions de la base jouent un rôle global dans les processus d'adaptation motrice.

Finalement, si l'hypothèse que la médication dopaminergique interfère avec l'adaptation explicite est soutenue, les capacités adaptatives des sujets souffrant de la MP devraient être inférieures dans la condition médicamentée que dans la condition non médicamentée dans l'adaptation explicite. Par ailleurs, si la perte dopaminergique dans la circuiterie des ganglions de la base des patients MP est spécifiquement responsable des déficits adaptatifs observés, la médication dopaminergique devrait améliorer ces déficits.

Chapitre 2 : article 1

Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing

Mongeon, David^{1,4} Blanchet, Pierre^{2,3}, Messier, Julie^{1,4}

Départements de Kinésiologie¹ et de Stomatologie²,
Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³ Services de neurologie du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴ Institut universitaire de gériatrie de Montréal
Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Address for correspondence:

Dr. Julie Messier
Université de Montréal
Département de kinésiologie
2100, boul. Édouard-Montpetit
bureau 8225
Montreal QC H3T 1J4
CANADA

Abstract:

Increasing evidence suggests that the pathophysiology of movement disorders in Parkinson's disease (PD) includes deficits in sensory processing and integration. However, the exact nature of these deficits and the ability of dopamine medication to correct them have not been thoroughly examined in previous studies. For instance, it remains unclear whether PD patients have globally impaired sensorimotor integration functions or selective deficiencies in processing proprioception. We evaluated the specific deficits of PD patients in sensorimotor integration and proprioceptive processing by testing their ability to perform 3D reaching movements in four conditions in which the sensory signals defining target and hand positions (visual and/or proprioceptive) varied. Ten healthy subjects and eleven PD patients, ON dopamine medication and in the OFF state, were tested. PD patients in the OFF state showed a greater mean level of 3D errors relative to controls when the only available sensory information about target and hand position came from proprioception, but this difference did not reach significance. This indicates that deficient proprioception is not an early key feature of PD. Interestingly, the inaccuracies of a number of PD subjects further increased in the ON medicated state relative to healthy controls when reaching to proprioceptively-defined targets, and this between group difference was statistically significant. However, dopamine medication did not consistently degrade the reaching accuracy of PD patients, with both negative and positive effects on accuracy of reaching to proprioceptive-defined targets. Together, these findings indicate that dopamine replacement therapy not only did not normalize sensorimotor performance to the level of controls, but rather induced deficits in the processing of proprioceptive information in some of the PD patients tested. Furthermore, the diversity of effects of medication on accuracy of reaching to proprioceptively-defined targets support the idea that dysfunction of dopaminergic circuits within the basal ganglia is not primarily responsible for the proprioceptive processing deficits of PD patients.

Key words: Reaching, human, Sensorimotor integration, Proprioception, Basal Ganglia, dopaminergic circuits

Basal ganglia (BG) are a major part of a multisensory network that process and integrate various sensory modalities to produce accurate motor action (Graziano and Gross, 1993; Houk and Wise, 1995; Contreras-Vidal, 1999; Nagy et al., 2006). In Parkinson's disease (PD), the functioning of the BG-cortical circuitry is impaired due in part to the progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. PD is characterized by several movement abnormalities including tremor, bradykinesia and postural instability. In recent years, there has been a substantial increase in reports indicating that the pathophysiology of movement disorders in PD also includes deficits in sensory processing and integration (Schneider et al., 1987; Klockgether et al., 1995; Jobst et al., 1997; Demirci et al. 1997; Zia et al., 2000; Adamovich et al., 2001; Maschke et al., 2003, 2006; Almeida et al., 2005; Keijsers et al., 2005; Jacobs and Horak, 2006; Fiorio et al., 2007; Konczak et al., 2007).

The examination of reaching movements to spatial targets is a powerful tool to investigate sensory information processing and integration, as one can manipulate the sensory modalities defining target and hand positions and assess the resulting impact on movement accuracy. Studies evaluating the accuracy of reaching movements to visual targets in PD patients led to one key observation: when PD patients could not see their moving hand, they made larger spatial errors than healthy controls (Flowers, 1976; Cooke et al., 1978; Flash et al., 1992; Klockgether and Dichgans, 1994; Azulay et al., 2002). This excessive reliance on visual information of PD patients was often suggested to reflect the use of visually-based compensatory mechanisms as the consequence of proprioceptive deficits (Schneider et al., 1987; Jobst et al., 1997; Zia et al., 2000; Seiss et al., 2003). However, in one study, the precision with which PD patients could reach a visual target was examined in three conditions that varied visual feedback (Adamovich et al., 2001). Reaching accuracy of PD patients deteriorated selectively relative to healthy controls when an inter-modality sensory coordinate transformation (i.e. visuo-proprioceptive integration) was required. These observations do not allow us to determine whether the spatial errors of PD patients arise primarily from deficits in proprioceptive processing or from a selective difficulty in visuo-proprioceptive integration. This ambiguity may be resolved by testing the ability of PD patients to accurately reach to proprioceptively-defined targets, a condition that bypasses inter-modality sensory integration. In absence of vision, the control

of arm movement is thought to depend on a combination of proprioceptive sensory information and efferent copies of motor commands or corollary discharges (Matthews, 1982; Wolpert and Flanagan, 2001; Desmurget and Grafton, 2003; Davidson and Wolpert, 2005). Several reports suggested that impaired movement guidance under nonvisual conditions in PD may reflect abnormal efferent copies and/or a mismatch between sensory proprioceptive information and efferent copies (Moore, 1987, 1989; Demirci et al., 1997). However, no study has dissociated the contribution of proprioceptive sensory signals and efferent copies in natural speed unconstrained reaching movements in three-dimensional (3D) space.

Far fewer studies have examined the ability of the dopaminergic medication to normalize sensorimotor function in PD. In most previous studies that reported proprioceptive processing and sensorimotor integration deficits in PD, patients were tested in the medicated state (Schneider et al., 1986, 1987; Klockgether et al., 1995; Demirci et al., 1997; Jobst et al., 1997; Boecker et al., 1999; Zia et al., 2000; Seiss et al., 2003; Maschke et al., 2003, 2005, 2006; Contreras-Vidal and Gold, 2004; Konczak et al., 2007). Moreover, the few studies that examined the role of dopaminergic medication using a withdrawal approach have yielded highly discordant results. Some findings suggested a beneficial effect of dopaminergic medication (Rickards and Cody, 1997; Almeida et al., 2005), while other reports indicated that dopamine replacement therapy either did not restore or even worsened sensorimotor performance and/or proprioceptive processing in PD patients (O'Suilleabhain et al., 2001; Maschke et al., 2005; Schettino et al., 2006; Jacobs and Horak, 2006; Tunik et al., 2007). In addition, studies that evaluated the relation between performance and drug dosage provided mixed results suggesting that in some PD patients, dopamine therapy might have adverse effects on proprioceptive processing (Maschke et al., 2003, 2006; Konczak et al., 2007). Therefore, whether dopamine replacement therapy corrects, enhances or induces deficits in the processing and/or integration of proprioceptive information remains a controversial issue. Further, the reported diversity of effects of dopaminergic treatment leaves unresolved the question of whether degeneration of dopaminergic circuitry within the BG is responsible for the sensorimotor processing and integration deficits observed in PD.

The present study was designed to evaluate the specific sensorimotor deficits of PD patients and in particular the impact of dopaminergic medication on these functions. Most previous studies have assessed proprioception and sensorimotor integration in single joint tasks (Rickards and Cody 1997; Lewis and Byblow, 2002; Maschke et al. 2003; Konczak et al. 2007). We examined natural multijoint 3D movements. This is particularly important since proprioception plays a key role in the control of multijoint dynamics as well as in compensation for gravitational forces (Sainburg et al. 1993, 1995; Messier et al. 2003). Further, to investigate whether PD patients have globally impaired sensorimotor integrative functions or specific deficiencies in processing proprioceptive afferent information, we assessed their ability to perform accurate reaching movements in four conditions that varied the nature of signals defining target and hand positions (visual and/or proprioceptive, efferent copy).

In the full vision condition, we tested the ability of subjects to accurately reach to memorized visual targets with full vision of their hand and arm during the movement. As both the target and hand could be defined visually, subjects could bypass proprioception, in which case no inter-modal sensory integration was required to plan and control the movements. A number of studies suggested deficits in visual perception and spatial working memory in PD (Bradley et al., 1989; Lee et al., 2001, 2002; Azulay et al., 2002). Therefore, this full vision ‘control’ condition was used to differentiate any deficits PD patients may have in spatial memory and/or visual perception from their deficits in sensory integration and proprioceptive processing assessed with the three other sensorimotor conditions.

In the no arm vision condition, the target was similarly presented visually but subjects were required to close their eyes before initiating a reach to the memorized visual target. Subjects were thus forced to rely on proprioception to guide hand displacement to the memorized visual target, thereby requiring inter-modal visuo-proprioceptive integration.

In the proprioceptive conditions, we assessed the ability of subjects to aim at targets defined by proprioceptive signals during a previous passive and active reach without visual

feedback. In the passive condition, the experimenter moved the subject's hand and arm passively to the target. In the active condition, subjects actively moved their right arm to the target with minimal assistance from the experimenter and returned to the initial position without assistance. In this active condition, information from both proprioceptive afferent signals and efferent motor signals may be combined (proprioceptive-efferent copy integration) to increase movement accuracy. By contrast, in the passive condition, only proprioceptive afferent signals guided the movements, thereby eliminating any requirement for sensorimotor integration.

Furthermore, to assess the action of dopaminergic medication on sensorimotor performance, PD patients were tested twice, in the ON medicated state and in the practically defined OFF state (12 hours after the last dose of medication). To our knowledge, no study has yet examined the effect of dopaminergic medication on the accuracy of reaching movements having different sensory processing and integration requirements.

If the BG-cortical circuits play a critical role in sensorimotor integration, then non-medicated PD patients should show greater impairments relative to healthy controls when either visuo-proprioceptive and/or proprioceptive-efference copy integration (no arm vision and active proprioceptive conditions) is required, but not in conditions where target and hand positions could be defined by a single source of signals (Full vision and proprioceptive passive conditions). Conversely, if PD selectively altered the processing of proprioceptive sensory information, then non-medicated PD subjects should be impaired relative to healthy controls when aiming at proprioceptively-defined targets (active and passive proprioceptive conditions), but not to visually defined targets (full-vision and no arm vision conditions). Hence, the reaching accuracy of healthy controls and PD patients should be higher in the active than in the passive proprioceptive condition and both groups should benefit equally from having efferent copy. This finding would indicate that efficient proprioceptive-efferent copy integration compensated, at least in part, for a loss in proprioceptive sensitivity.

If dopaminergic medication acutely impairs proprioceptive processing as recently suggested (O'Suilleabhain et al., 2001), then medicated PD patients should perform more poorly than non-medicated patients when aiming at proprioceptively defined targets (passive and active conditions). Finally, if dysfunction of dopaminergic circuits within the BG is primarily responsible for the sensory processing and integration deficits of PD patients, then these deficits should be improved by dopaminergic medication.

Methods

Subjects

Eleven PD subjects (mean age = 65.8; range 48–75 years) and ten age-comparable healthy controls (mean age = 65.7 years; range 48–73) participated in this study after providing informed consent on a form approved by the institutional ethics review board. There was no significant difference in age between healthy controls and PD patients ($t = 0.036$, $P > 0.05$). All subjects were right-handed individuals and had normal or corrected-to-normal vision. Handedness was assessed using the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Neuropsychological evaluations confirmed that PD patients were non-depressed and non-demented (assessed with the Beck Depression Inventory and the Mini-Mental State Examination, respectively). All PD subjects were treated with Levodopa and other co-medications (see Table 1).

-----Insert Table 1 approximately here-----

To assess the impact of dopaminergic medication, each PD patient was tested during two morning sessions one week apart, in the practically defined OFF state, i.e., at least 12 hours after the last intake of medication, and in the ON state, 1–2 hours after taking the first dose of antiparkinsonian medication of the day. The order of ON and OFF sessions was counterbalanced across patients. Immediately prior to each testing session, PD patients were evaluated by a movement disorders specialist (PJB) and were found to have mild to moderate PD (Hoehn and Yahr Stages II & III) and showed motor scores ranging between 11 to 25 in the OFF state and between 2 to 11 in the ON state on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Fahn and Elton, 1987) (see Table 1).

Target configuration and experimental setup

The primary objective that led to the choice of the target configuration was to provide a set of targets within the 3D workspace region so that all reaching movements involved shoulder and elbow joint displacements of relatively large amplitude, thereby requiring the integration of proprioceptive signals at both joints. A second goal was to present targets at different positions along the horizontal, vertical and sagittal axes to test for the possible influence of target location on reaching accuracy in the different sensorimotor conditions.

Figure 1 shows a schematic representation of the experimental setup. Subjects sat in front of a cubic Plexiglas® task panel (60 cm X 60 cm X 25 cm) on which 25 cylindrical rods (5 rows and 5 columns) separated by 12.5 cm were inserted. Each rod could be pushed by the experimenter from the back of the panel and fixed in one of three reproducible pre-set distances (10, 15 or 20 cm outward from the panel surface). Four target locations were presented one at a time in pseudorandom order in a 3D workspace by the experimenter with the tip (0.5 cm radius) of each rod serving as the target. The targets were presented in two planes in space.

Figure 1 schematically represents the four target locations in space (T1 – T4). T2 and T4 were separated by 50 cm (horizontal distance) and T1 and T3 were separated by 25 cm (vertical distance). The three upper most targets formed a triangle on the same vertical plane (T1, T2, T4, 20 cm from the panel), whereas the lower target, closer to the start position along the horizontal and vertical axes, was on a second plane (T3, 10 cm from the panel).

-----Insert figure 1 approximately here-----

The distance of the target panel from the subject was individualized for each subject so that none of them needed to fully extend their arm to reach any of the targets. This distance was assured by placement of the task panel at the distance corresponding to the

length of a given subject's arm with clenched fingers (50-70 cm), i.e., 10 cm farther than the farthest target in the sagittal direction (T3).

In both the full vision and the no arm vision conditions, subjects could see the target panel, i.e., a 5 by 5 matrix grid which may provide a rich visual context to localise the aiming targets (Fig. 1). Aligning the aiming targets either with the subject's midline or the shoulder might provide explicit information about target location relative to the body which may help subjects learn the target locations during the course of the experimental session. Therefore, to reduce such learning, subjects were positioned so that the middle targets (T1 and T3) were at a position halfway between the subject's midline and right shoulder at a distance of about 45-61 cm for T3 and 50-60 cm for T1. T2 and T4 were located equidistant from T1 at a distance of about 47-57 cm and 56-65 cm from the subject's central point between midline and right shoulder.

The task panel was mounted on rails, so that the targets could be easily moved away from the field of view (behind an opaque barrier, Fig. 1) of the subject in between trials. A piece of sandpaper (1 cm²) placed on the right thigh of subjects, 10 cm from the hip, served as the starting position of movements. This made it easier for subjects to locate the starting position at the beginning of each trial, particularly when blindfolded.

In each trial, the experimenter moved one rod at the target location, maintained this position for 2 s, and then pulled back the rod from the workspace such that the subject never contacted the target during their movements. After a verbal command from the experimenter, the subjects reach out to the remembered target location. Subjects were instructed to hold their final hand position at the estimated target location for 1 s before returning their hand to the start position. There was no instruction to initiate responses rapidly, which might have influenced reaction time. Subjects were encouraged to make straight and uncorrected reaching movements at natural speed with their right index extended to place their index fingertip at the memorized target location as accurately as possible. They were also asked to minimize their head movements both during target presentation and reaching movements in all experimental conditions. Subjects never

received any feedback on the accuracy of their reaching movements throughout the experiment.

Because, subjects' eyes were open both during target presentation and during the reaching movement in the full vision condition only, the sequence of events for target presentation was slightly different. The experimenter moved the panel behind the opaque barrier each trial before subjects pointed. This prevents subjects from having structured background visual information both during and in between the reaches. Also, the rod that was to be the target for a given trial was positioned while the panel was still behind the barrier so that subjects had information about the target location for only 2 s as in the three other sensorimotor conditions. In the other conditions, the rod was simply moved to the target location and pushed back toward the panel after the target presentation time ended.

Sensorimotor conditions

The experiment consisted of four sensorimotor conditions in which the spatial position of the targets and hand position were defined by different combinations of signals which created different requirements for sensorimotor processing and integration (Table 2).

1. FULL VISION: the target was defined visually and the subjects had full vision of the environment and the hand at all times.
2. NO ARM VISION: the target was defined visually but vision was not available before and during the movement.
3. PROPRIOCEPTIVE PASSIVE: the target was defined proprioceptively by a passive reference movement without visual information.
4. PROPRIOCEPTIVE ACTIVE: the target was defined proprioceptively by an active reference movement without visual information.

-----Insert Table 2 approximately here-----

FULL VISION. In the full vision condition, the experimenter presented the visual target for 2 s, and immediately after, pushed the target panel away from the field of view of

the subject before giving the “go” signal for the subject to initiate a movement to the memorized visual target.

NO ARM VISION. In the no arm vision condition, the target was presented visually. However, the subjects had no vision of the target and his hand during the movements and they were asked to keep their eyes closed in between trials. Subjects could not see their hand at the start position. At the time of target presentation, the experimenter instructed the subjects to open their eyes, look at the target for 2 s and close their eyes. Immediately after, the experimenter removed the target from the workspace and gave the verbal command to initiate a movement to the memorized position of the visual target. In this condition, subject’s eyes were only open upon target presentation and subjects were asked to maintain their gaze on the target during the target presentation time.

PASSIVE PROPRIOCEPTIVE. In the passive proprioceptive condition, vision of both the target and hand was blocked at all times using a blindfold. The spatial position of the target and hand were both sensed using only proprioception. The experimenter guided the subject’s right hand to the target by holding their right elbow and wrist, held it for 2 s in this position with the subject’s index fingertip touching the target, and then brought it back to the start position. Subjects were instructed to keep their arm relaxed, i.e. to not produce any assistive nor resistive forces while their hand was moved by the experimenter (passive reference movement). Immediately after this passive reference movement, subjects performed a ‘test’ reach toward the remembered target location.

ACTIVE PROPRIOCEPTIVE. The active proprioceptive condition was similar to the passive condition except that subjects actively displaced their right arm with minimal assistance from the experimenter; the experimenter lightly touched the subject’s wrist to guide the subject’s arm in the appropriate direction and produce a relatively smooth hand trajectory to the target. The subject then actively maintained their arm at the target location for 2 s without any help from the experimenter, and returned to the start position without assistance (active reference movement). Immediately thereafter, the subject performed a ‘test’ reach toward the memorized target position (Adamovich et al., 1998). This procedure allowed subjects to have access to signals derived from an efferent copy of motor

commands used during the active reference movement. Note that the most reliable component of the efferent copy of the motor commands might largely originate from the return from the target to the initial start position, in which there is active muscle contraction and no assistance from the experimenter. Nevertheless, a previous study in healthy subjects as well as our own findings showed that the additional motor signals generated by this active reference movement provided sufficient information to lower variable endpoint errors and increased reaching accuracy (Adamovich et al., 1998; Mongeon et al., 2007).

A complete data set comprised ten movements for each of the four target locations in each sensory condition (40 trials in each condition). Each sensorimotor condition began with a familiarisation period in which subjects executed five to ten reaching movements to different targets than those used in the experimental session.

The interval between successive trials was approximately 10 s. A 10-min pause was allowed between each condition. The whole experiment lasted approximately 90-min. The subjects were not told before the experiment that only four target locations were used. As mentioned previously, the target presentation panel may have provided a structured visual field that helped subjects to localize the targets. To add uncertainty and to prevent any learning of the spatial position of the targets throughout the experiment, five different additional targets (“distracter”) were presented every 8 trials intermixed in between experimental targets. In total, 5 movements were aimed at these “distracter” targets in each sensorimotor condition (1 trial /target). Only movements aimed at experimental targets were analyzed in detail.

Furthermore, to control for the possible effects of fatigue and/or carryover from one sensory condition to another, two different orders of sensorimotor conditions were used. Five PD subjects were tested in the following order: Full vision, No arm vision, Active proprioceptive, Passive proprioceptive. The remaining six PD subjects were tested in the exact opposite sequence of conditions. Similarly, five controls were tested in each sequence of conditions.

Kinematic recordings and data analysis

To track the subject's movements, infrared emitting diodes (IREDS) were placed on the right index fingertip, on the right wrist (ulnar styloid process), on the right elbow (lateral epicondyle of humerus) and on both shoulders (acromial process of the scapula). The 3D spatial coordinates of the diodes were sampled at a rate of 200 Hz using a motion analysis system (2 Optotrak® CertusT, Northern Digital, Inc.). The time series of LED coordinates were then digitally low-pass filtered using a second order Butterworth filter with a cut-off frequency of 8 Hz. Customized analysis software (Matlab®, The MathWorks, Inc.) was used to display and process trials. The movement paths that corresponded to the outward movements toward the target were selected for further analysis. Reach onset was defined as the first time the 3D index fingertip velocity exceeded 3% of index fingertip peak velocity and remained above that value until peak velocity was attained. Similarly, the end of the reach was defined as the first time index fingertip velocity decreased below 3% of index fingertip peak velocity and remained under that value for 100 ms. The target locations were measured by recording the spatial coordinates of IREDS fixed on the target before the experimental session.

Performance indices

To compare the performance of healthy controls and PD patients in the different sensorimotor conditions, 3D absolute, 3D variable, and direction of errors (direction, elevation and radial distance) were computed for movements aimed at each target location in a Cartesian frame of reference. The 3D absolute errors were computed as the 3D distance in space from the index finger endpoint position to the position of the target. Absolute 3D error values provide a measure of the overall size of endpoint errors made when reaching at each target. The 3D variable error was calculated as a global standard deviation of fingertip positions for all trials at a given target location and was computed using the following formula: 3D variable error = square root $\{[SD(d_x)]^2 + [SD(d_y)]^2 + [SD(d_z)]^2\}$ where SD is the standard deviation, d_x is the difference in the coordinates of the target and the final finger position in the x direction (lateral), d_y is the difference in the coordinates of the target and the final finger position in the y direction (anterior/posterior), and d_z is the difference in

the coordinates of the target and the final finger position in the z direction (vertical). This value provided a measure of dispersion of the endpoint positions about the mean endpoint at each target location (Messier et al., 2003).

Horizontal (direction error, right (+)), vertical (elevation error, upward (+)) and sagittal (radial distance error, overshoot (+)) errors were calculated as the deviation between the coordinates of the target and those of index fingertip in the horizontal, vertical and sagittal dimensions, respectively (signed component errors). Absolute direction, elevation and radial distance errors were absolute values of the direction, elevation and radial distance errors. Variable errors of direction, elevation and radial distance were the standard deviations of the errors obtained for movements aimed at each target location.

Statistical analysis

To determine whether PD patients' accuracy is due to impaired memory of the target location and/or deficits in visual perception, separate two-factor repeated-measures ANOVA (2 groups x 4 target locations) were performed on absolute, constant and variable errors of control subjects and PD patients in the OFF and ON state conditions for movements performed in the control full vision condition. To test whether healthy controls and PD patients showed similar levels of accuracy under sensorimotor conditions having different sensory-to-motor transformation requirements, separate three-factor repeated-measures ANOVA (2 groups x 3 sensorimotor conditions x 4 target locations) were performed on each error measure of control subjects and PD patients in the OFF and ON state conditions for movements performed in the no arm vision, passive and active proprioceptive conditions. In these two statistical analyses, the PD-OFF and PD-ON medication conditions were analyzed separately using between-group ANOVAs for comparisons with healthy subjects. To assess the effect of dopamine replacement therapy on the processing and/or integration of sensorimotor information, a three-factor repeated-measure ANOVA was applied on each error measure with the medication status, the sensorimotor conditions and the target locations as within factors (2 states x 3 sensorimotor conditions x 4 target locations). Between-group differences in movement time and peak velocity were tested using separate ANOVAs (2 groups x 3 sensorimotor conditions x 4

target locations) for the comparison between controls and PD patients (OFF and ON states). A three-factor repeated-measures ANOVA with the medication status, the sensorimotor condition and the target as within factors was also used to assess the impact of dopaminergic medication on both the movement time and peak velocity. For conciseness, only main effects and interactions including either group or medication factor will be reported for all analyses of variance. Post-hoc pair-wise comparisons were made using Bonferroni corrections.

In addition to these ANOVAs, a paired t-test was used to compare the UPDRS motor scores of PD subjects in the OFF and ON state condition. Finally, a Pearson correlation was used to assess the relationship between the size of 3D absolute errors made in the OFF state and the effect of dopaminergic medication on 3D errors (OFF – ON states). The relationship between the percentage of change in the UPDRS motor scores and the percentage of change in the 3D absolute errors from the OFF to the ON states was also assessed using a Pearson correlation. For all statistical analyses, a significant alpha (p) level of 0.05 was used.

Results

Assessment of visual perception and spatial memory

Healthy subjects as well as PD patients in the OFF and ON medicated states made small and similar absolute and variable 3D errors when reaching targets with full vision. Mean of 3D absolute errors across target locations and subjects were: 6.37 cm for healthy controls, 6.94 cm for PD in the OFF state and 7.06 cm for PD patients in the ON state. Mean of 3D variable errors across target locations and subjects were: 3.68 cm for healthy controls, 3.49 cm for PD in the OFF state and 3.65 cm for PD in the ON state. Accordingly, the ANOVA revealed no significant between-group difference in the magnitude of 3D absolute errors made by healthy subjects and PD patients in the OFF ($F_{(1,19)}=0.457$; $P>0.05$) and ON medication conditions ($F_{(1,19)}=0.518$; $P>0.05$). Likewise, there was no main effect of group on 3D variable errors made by healthy subjects and PD patients in both the OFF ($F_{(1,19)}=0.281$; $P>0.05$) and ON states ($F_{(1,19)}=0.006$; $P>0.05$). Furthermore, there was no

difference between the 3D absolute ($F_{(1,10)}=0.031$; $P>0.05$) and variable ($F_{(1,10)}=0.420$; $P>0.05$) errors made by PD patients in the ON and OFF states. These results indicate that reaching inaccuracies of PD patients in this study cannot be attributed to visual perception and/or spatial memory impairments.

Effect of PD on sensorimotor integration and proprioceptive processing: Controls versus PD patients in the OFF and ON medicated states

The vast majority of ANOVAs did not find any significant interaction between target location and the factors group or medication state. This indicates that target location had an overall small influence on differences between groups and medication states. Therefore, data from the different target locations are pooled in the figures to present the principal findings of this study more clearly.

3D absolute and variable errors

Figure 2A shows the mean 3D absolute reaching errors pooled over the no arm vision, the passive and active proprioceptive conditions and across all 4 targets, made by healthy controls and PD patients in the OFF and ON medicated states. PD patients made larger average 3D absolute errors than healthy controls both in the OFF and ON states. Interestingly, the 3D absolute errors made by PD patients were slightly greater in the medicated state. Consistent with these observations, ANOVA on the 3D absolute errors revealed a significant main effect of group both for the comparison between healthy controls and non-medicated ($F_{(1,19)}= 4.39$; $P<0.05$) and medicated PD patients ($F_{(1,19)}= 21.224$; $P<0.05$).

Figure 2B shows the average 3D absolute errors pooled over the targets for each of the three main sensorimotor conditions separately for the control subjects and the PD patients in the OFF and ON medicated states. In the no arm vision condition, PD patients in the OFF and ON states made 3D absolute errors of very similar magnitude to those of healthy controls. By contrast, the 3D absolute errors of PD patients were, on average, larger than those of control subjects in the active proprioceptive condition. Notably, whereas the

average 3D absolute errors of control subjects decreased from the no arm vision to the active proprioceptive condition, those of PD patients either remained similar (PD-OFF) or slightly increased (PD-ON). Indeed, 8 out of 10 control subjects reduced their average 3D absolute error from the no arm vision to the active proprioceptive condition. The opposite pattern was found for both the PD-OFF and PD-ON groups, in which 7 out of 11 subjects increased their absolute 3D errors in the active proprioceptive condition compared to the no arm vision condition.

-----Insert figure 2 approximately here-----

All groups of subjects increased their average 3D absolute errors by a similar amount from the active to the passive proprioceptive condition (Fig. 2B). However, in contrast to PD patients, the control subjects showed a very similar average 3D absolute error in the passive proprioceptive and no arm vision conditions. In the active and passive proprioceptive conditions, the magnitude of 3D absolute errors made by PD patients was larger than healthy controls and this between-group difference was greater for medicated PD patients. Indeed, PD patients in the ON state made larger 3D absolute errors than healthy controls by 2.47 and 2.98 cm in the active and passive proprioceptive condition, respectively. There was no group by sensorimotor condition interaction for the comparison between controls and PD patients in the OFF state ($F_{(2,38)} = 1.822$; $P > 0.05$). In contrast, however, this interaction was significant when comparing controls with medicated PD patients ($F_{(2, 38)} = 5.792$; $P < 0.05$). Post hoc analyses revealed that PD patients in the ON state made larger 3D errors than healthy controls in both conditions in which only proprioceptive sensory information about target and hand positions were provided (i.e. active and passive; $P < 0.05$).

To test whether PD patients in the ON state and healthy controls benefit equally from having efferent copy, we computed the percentage of decrease in 3D errors from the proprioceptive passive to the proprioceptive active condition for each subject and each target. A two factor ANOVA (group x target) was subsequently applied on these percentage values. There was no significant difference in the magnitude of change in 3D errors from the passive to the active conditions both among groups ($F_{(1,19)} = 0.020$, $p > 0.05$) and between targets ($F_{(3,19)} = 0.157$, $p > 0.05$) and there was no interaction effect between the factors group

and target ($F_{(3,57)}=0.852$, $p>0.05$). This result indicates that PD patients were as efficient as controls in using efferent copy to improve their reaching accuracy. This suggests that the significantly greater level of 3D errors made by PD patients in the ON state in both proprioceptive conditions is solely due to a proprioceptive perception deficit rather than sensorimotor integration difficulties.

In a similar manner as for 3D absolute errors, the 3D variable errors were larger overall for PD patients in the OFF and ON states than in healthy controls, and the largest 3D variable errors were made by medicated PD patients (Fig. 2C). However, in contrast to 3D absolute errors, the ANOVA revealed a significant main effect of group only for the comparison between the control subjects and medicated PD patients ($F_{(1,19)}= 6.708$; $P<0.05$). Although the 3D variable errors of the PD patients in the ON state were on average numerically greater than those of healthy controls in both proprioceptive conditions (Fig.2D), these differences were not sufficiently large to find a significant group by sensorimotor condition interaction ($F_{(2,38)}= 2.182$; $P>0.05$).

Direction of Errors

The PD patients and control subjects showed small and similar absolute direction errors across groups, sensorimotor conditions and medication states (Fig. 3A). However, absolute elevation errors of the PD patients in both the OFF and ON states were, on average, larger than those of controls, primarily in the proprioceptive conditions (Fig. 3B). This between group difference was larger for medicated PD patients and as a result, there was a significant main effect of group on elevation errors for the comparison between healthy controls and medicated PD patients ($F_{(1,19)} = 5.630$; $P<0.05$).

-----Insert figure 3 approximately here-----

Additionally, PD patients in the OFF and ON medication states made larger absolute average radial distance errors relative to healthy controls. There was a significant main effect of group for both the comparison of control subjects with the PD patients in the OFF ($F_{(1,19)} = 4.109$; $P<0.05$) and ON states ($F_{(1,19)} = 12.411$; $P<0.05$). In a manner similar

to that of absolute elevation errors, the greatest deterioration in absolute radial distance errors of PD patients relative to controls was found in the proprioceptive conditions and these differences were slightly accentuated for medicated PD patients. This trend is supported by a significant three-way group by condition by target interaction only when control subjects were compared with medicated PD patients ($F_{(2, 38)} = 3.426$; $P < 0.05$). Post hoc tests indicated that PD patients in the ON state made significantly larger absolute radial distance errors than healthy controls when reaching to target T1, T3 and T4 in the active proprioceptive condition and when reaching to target T1 and T4 in the passive proprioceptive condition ($p < 0.05$).

Overall, the magnitude of the signed errors of direction, radial distance and elevation of PD patients in the OFF and ON medication states was statistically similar to those of healthy controls (data not shown). Only one three-way interaction between group, condition and target reached significance ($F_{(3, 114)} = 3.812$, $p < 0.05$). Post hoc tests revealed that PD patients in the ON state pointed higher than controls when aiming at target T3 (lowest) in the proprioceptive active condition ($p < 0.05$). Together, these results indicate that the larger absolute elevation and radial distance errors made by PD patients in the proprioceptive conditions were not associated with a greater systematic undershooting or overshooting of target location in the vertical (elevation errors) and sagittal (radial distance errors) dimensions, but instead reflect the reduced ability of PD patients to appropriately scale movements along these dimensions.

Radial distance and elevation variable errors were small and similar between healthy controls and PD patients in both the non-medicated and medicated PD patients (data not shown). However, medicated patients increased the variability of their reach endpoint positions along the horizontal dimension of 3D space relative to healthy controls. Mean direction variable errors for the medicated PD patients were 2.82 cm and for controls 2.21 cm and this between group difference was significant ($F_{(1, 19)} = 12.720$; $P < 0.05$).

Effects of dopamine medication on sensorimotor integration and proprioceptive processing

Dopamine treatment had a beneficial effect on motor ratings ($t = 6.431$, $P < 0.05$), UPDRS OFF scores showing a mean reduction of 57.9%, ranging from 25.0% to 89.4% across subjects. Despite this appreciable beneficial effect on clinical motor symptoms, as already noted, one striking finding of this study is that medicated PD patients showed an average degraded accuracy level in the proprioceptive conditions on a number of error measures relative to healthy controls (Fig. 2-3). However, the ANOVA comparing the 3D absolute errors of PD patients in the OFF and ON state did not show a significant main effect of dopamine medication ($F_{(1,10)} = 1.261$; $P > 0.05$). PD patients showed, however, significantly greater directional variability when tested in the medicated state ($F_{(1,10)} = 6.518$; $P < 0.05$). The interaction between sensorimotor conditions and medication status also reached significance ($F_{(1,10)} = 11.768$; $P < 0.05$). Post hoc tests indicated that medicated PD patients showed greater directional variability than non-medicated PD patients in the passive proprioceptive condition ($P < 0.05$). The medication status also had a significant impact on elevation errors (signed). PD patients in the ON state, showed a greater overall overestimation of the vertical position of the targets than when tested in the OFF state (main effect of medication: $F_{(1,10)} = 5.593$; $p < 0.05$).

-----Insert figure 4 approximately here-----

Furthermore, analysis of individual performance revealed that dopamine medication affected the 3D accuracy of many PD patients, but the degree and direction of this effect varied across subjects and sensorimotor conditions (Fig. 4A-B). In both the active and passive proprioceptive conditions, 6 out of 11 medicated patients (PD-ON) made 3D absolute errors greater than 2 STD from the mean of the control subjects. Further, 3 of these 6 patients made 3D absolute errors in the range of controls while in the OFF state (Fig. 4A-B). This observation suggests that dopaminergic treatment induced proprioceptive deficits in these patients. Conversely, in both proprioceptive conditions, 4 PD patients made 3D errors greater than 2 STD from the mean of controls in the OFF medication state (PD-OFF) and 3 of these 4 subjects decreased the magnitude of their 3D absolute errors in the ON medication state (Fig. 4A-B). Notably, the 2 subjects in the PD-OFF group that made the

largest 3D absolute errors (greater than 2.5 to 3 STD from the mean of controls subjects, Fig. 4B) in the passive proprioceptive condition showed the greatest reduction in their 3D absolute errors while ON medication. However, they still made greater 3D absolute errors than the normal control range. This result indicates that although dopamine replacement therapy improved the accuracy of some PD patients, it was not sufficient to normalize their performance to the level of controls.

Further analyses of individual PD patient performance in the ON and OFF medication states in both proprioceptive conditions revealed that the effect of dopaminergic medication depended on the 3D absolute errors made in the OFF state: PD patients with the largest 3D absolute errors in the OFF state tended to show the greatest relative improvement in their accuracy in the ON state, whereas those with the smallest 3D absolute errors in the OFF state significantly degraded their performance while ON medication, with the exception of one subject in the active proprioceptive condition (Fig 4A). It is also noteworthy that the range of 3D absolute errors was similar when ON and OFF medication in the active proprioceptive condition (Fig 4A) but much broader when OFF medication than ON in the passive proprioceptive condition (Fig 4B). This trend was supported by a Pearson correlation analysis showing a linear relationship between the size of the 3D absolute errors made in the OFF state and the effect of dopamine medication (3D absolute errors in the OFF state – 3D errors in the ON state). This relation was marginally insignificant for the active condition ($\rho=0.580$; $P=0.062$), but highly significant for the passive proprioceptive condition ($\rho=0.834$; $P=0.0007$).

-----Insert figure 5 approximately here-----

A Pearson correlation analysis between the magnitude of changes in the UPDRS motor scores from the OFF to the ON state and the magnitude of changes in the 3D absolute errors in the proprioceptive passive condition indicated that those with the largest improvements in the UPDRS scores showed the greatest deteriorations in reaching accuracy in the passive proprioceptive condition ($\rho=0.624$; $P<0.05$), thereby suggesting that dopamine medication had a paradoxically adverse effect on the ability to accurately reach to proprioceptive targets in some PD patients tested (Figure 5).

Kinematics

No significant group differences in movement duration and in peak velocity was found between control subjects and PD patients in the OFF [duration=($F_{(1,19)}=1.405$; $p>0.05$); peak velocity=($F_{(1,19)}=0.790$; $p>0.05$)] and ON states [(duration= $F_{(1,19)}=3.345$; $p>0.05$); peak velocity= ($F_{(1,19)}=3.403$; $p>0.05$)] in all three sensorimotor conditions. Further, the medication state did not affect these movement parameters in the PD patients tested [(duration=($F_{(1,10)}=2.878$; $p>0.05$); peak velocity ($F_{(1,10)}=3.878$; $p>0.05$)]. Therefore, the observed significant differences in accuracy measures both between controls and PD patients in the OFF and ON medication states in all four experimental conditions evaluated in this study are unlikely explained by differences in these performance variables.

Discussion

There are three main findings in this study. First, non-medicated PD patients showed a greater mean level of 3D absolute errors relative to healthy controls when the only available sensory information about target and hand position came from proprioception (active and passive proprioceptive conditions), but this difference did not reach significance. Second, the inaccuracies of a number of PD patients further increased in the ON medicated state when reaching to proprioceptively-defined targets. Third, dopaminergic medication did not significantly degrade the reaching accuracy of PD patients as a group. Moreover, evaluation of individual performance revealed large intersubject variability in the impact of dopaminergic medication, with both negative and positive effects on accuracy of reaching to proprioceptive targets. The implication of these results is discussed in the following sections.

Selective deficit in proprioception in medicated PD patients

The present study provides evidence for a selective deficit in proprioceptive processing in medicated mild to moderate PD patients. PD patients both ON and OFF medication reached as accurately as healthy controls in the full vision condition. These

results showed that PD patients in the OFF and ON medicated states were able to appropriately perceive and transiently store the coordinates of the target in visual-spatial memory in order to plan and execute accurate reaches. This indicated that, in the context of this experimental paradigm, there was no visual perception and/or spatial memory deficits in the PD patients tested.

Furthermore, PD patients achieved normal accuracy when aiming at visual targets without vision of their moving arm (visuo-proprioceptive integration). This result does not agree with two previous studies of 3D reaching to remembered visual targets that have reported that non-medicated PD patients pointed less accurately than healthy controls when visual information about hand location is occluded (Adamovich et al., 2001; Keijsers et al., 2005). Differences in the reaching tasks used in the previous studies may have had an impact on results. In those two previous studies, reaches were aimed at 3D targets presented as points of light in a completely darkened room. This provided a very impoverished visual environment with no extraneous location or depth cues. In contrast, in the present study, subjects were aiming at targets presented in a lighted room with eyes closed during the movement. PD patients can achieve normal accuracy when reaching to remembered visual targets with eyes closed if they can view their initial hand position (Poizner et al., 1998). This was suggested to provide sufficient visual information either to bypass visuo-proprioceptive integration and/or to compensate for difficulties in precisely estimating hand position and guiding movement based on proprioception (Adamovich et al., 2001). Two methodological points are inconsistent with this interpretation: 1) subjects were asked to open their eyes only at the time of target presentation, to keep their gaze on the target (2s) and immediately after, to close their eyes and keep them closed in between trials. The experimenter was facing the subject so that instructions were strictly followed by each participant; 2) since the initial position of movement was on the thigh only 10 cm away from the hip, it was impossible for the subjects to see their hand in their visual periphery while keeping their eyes on the target. Therefore, although subjects could see both the target and surrounding environment, thereby providing richer visual information to localize the target, proprioceptive information was the only sensory source of information to define hand position. This forced subjects to rely on visual-proprioceptive integration for accurate reaching. As a result, we believe that our finding of normal accuracy in the no arm vision

condition reflects preserved visuo-proprioceptive integration in the PD patients tested. Other investigators came to a similar conclusion using locomotion and stepping paradigms (Almeida et al., 2005; Jacobs and Horak, 2006).

PD patients in the OFF state tended to be less accurate than healthy controls when aiming at proprioceptively-defined targets, but there was no significant difference between the magnitude of 3D absolute and variable errors made by controls and PD patients as a group. Although this finding appears to contradict numerous recent studies indicating impaired proprioception in PD, it should be noted, however, that only few studies have actually suggested proprioception deficits in non-medicated PD patients (Adamovich et al., 2001; Keijsers et al., 2005; Almeida et al., 2005; Fiorio et al., 2007). Indeed, only one recent study used a task in which proprioception was the sole source of information guiding performance (Fiorio et al., 2007).

A number of recent studies investigated the effect of disease severity on proprioceptive processing in medicated PD patients (Rickards and Cody, 1997; Maschke et al., 2003, 2006). In these studies, correlation analyses indicated greater impairments in PD patients having higher UPDRS motor scores. Although most previous studies did not report individual subject's performance, it is possible that patients having the lowest motor scores actually performed in the range of healthy controls. Indeed, in the two previously mentioned studies of reaching to 3D visual targets without arm vision that reported significantly larger spatial errors in PD subjects in the OFF state, patients were more advanced in the disease with mean UPDRS motor scores of 29.86 and 38.41 points, respectively (Adamovich et al., 2001; Keijsers et al., 2005). PD patients tested in our study showed a substantially lower average mean OFF state motor score of 17.8 points. Similar to our finding, one study assessed proprioceptive processing using various discrimination tests as well as a reaching task and found that inaccuracies of non-medicated PD patients were slightly higher than healthy controls but not significantly different, with a mean UPDRS motor score (16.6) strikingly similar to ours (O'Suilleabhain et al., 2001). All our patients displayed bilateral mild to moderate PD signs in the practically defined OFF state (Table 1). Only a minority (4/11) of PD patients made significantly larger 3D absolute errors than healthy subjects (greater than 2 STD than the mean of controls) when aiming at

proprioceptive targets. Therefore, our results, using proprioceptively-defined targets, suggest that deficient proprioceptive processing is not a general early key feature of PD. Future studies in which mildly affected non-medicated PD patients (unilateral signs) are tested under nonvisual conditions are needed to clarify whether early PD alters proprioceptive processing and sensorimotor integration.

In striking contrast, the 3D errors of PD patients in the ON medicated state were significantly larger on average than those of healthy controls both in the active and passive proprioceptive conditions. However, healthy controls and PD patients showed a similar increase in accuracy when the proprioceptive targets were defined by an active as compared to a passive previous reach.

The rationale for evaluating reaching accuracy in the active proprioceptive condition was that PD patients could combine information derived from an efference copy of motor commands with proprioceptive information to elaborate a more accurate motor plan. A number of studies have demonstrated that healthy controls can optimally combine proprioceptive inputs with memorized control signals (efference copies) to improve their final accuracy (Paillard and Brouchon, 1968, 1974; Craske and Crawshaw, 1975; Adamovich et al., 1998; Laufer et al., 2001). One may suggest that if PD patients were having selective difficulties in integration of proprioceptive signals and efferent copies of motor commands (proprioceptive-motor integration) with normal proprioceptive afferences, they should show greater deficits in the active condition. Therefore, the finding that all but one patient improved their average accuracy level in the active compared to the passive proprioceptive condition (in the OFF and ON states) and that PD patients in the ON state and healthy subjects benefit equally from having an efference copy suggests that the lower reaching accuracy of PD patients relative to healthy subjects in both the passive and active proprioceptive conditions is solely due to proprioceptive perception impairment rather than deficient proprioceptive-efference copy integration.

Together, our results agree with those of Klockgether and colleagues (1995) indicating that medicated PD patients are more strongly impaired in the passive than in the active proprioceptive condition, thereby suggesting selective deficits in proprioceptive

processing. Further, the findings corroborate many previous studies reporting altered proprioceptive processing in medicated PD patients (Schneider et al., 1986, 1987; Klockgether et al., 1995; Jobst et al., 1997; Demirci et al., 1997; Boecker et al., 1999; Zia et al., 2000; Seiss et al., 2003; Maschke et al., 2003, 2005, 2006; Contreras-Vidal and Gold, 2004; Konczak et al., 2007).

Another result consistent with this conclusion is the observation that healthy subjects showed a lower accuracy level in the no arm vision condition than in the proprioceptive active condition, while medicated PD patients showed the opposite trend, with larger spatial errors in both proprioceptive conditions. The no arm vision and proprioceptive conditions are quite different beyond the sensory input. As mentioned previously, the no arm vision condition requires an inter-modality sensorimotor transformation. Accurate reaching is thought to require the comparison of visual information defining the location of the target with proprioceptive information defining the location of the arm and hand in a common reference frame (Flanders et al. 1992). Previous studies have suggested that the relatively large spatial errors exhibited by healthy subjects when aiming at remembered visual targets without arm vision are the result of errors (noise) in the visual-proprioception integration process (Soechting and Flanders, 1989ab; Flanders et al. 1992). In contrast, the proprioceptive conditions simply require the subjects to replicate a recently experienced proprioceptive state with the same arm. This does not involve any additional transformation as target and arm information are already defined in a common reference frame. In that sense, the proprioceptive conditions are potentially “easier” (Adamovich et al. 1998). This might explain, in part, why most healthy subjects showed higher accuracy in the active proprioceptive condition than in the no arm condition, when they could bypass this additional visual-proprioceptive transformation as well as use efference copy to improve final accuracy. By contrast, the observation that medicated PD patients actually showed larger errors in the proprioceptive conditions than in the no arm vision condition further indicates deficient proprioceptive sensitivity in medicated PD patients.

Effect of dopaminergic medication on sensorimotor integration and proprioceptive processing

Administration of dopaminergic medication substantially improved the UPDRS motor score of all subjects. Nonetheless, dopaminergic medication reduced the average level of reaching accuracy of PD patients, but only in those conditions in which they relied exclusively on proprioceptive sensory information to define target position. However, the difference in 3D absolute errors between the PD-ON and PD-OFF groups did not reach significance. Examination of individual performance indicated that dopaminergic medication could have either positive and negative effects on the magnitude of 3D absolute errors made in the proprioceptive conditions. A relationship was found between the magnitude of 3D absolute errors made in the OFF state and the direction and extent of effect of the dopaminergic medication. PD subjects with the largest 3D absolute errors in the OFF state improved the most their accuracy in the ON state, whereas a number of subjects showing small 3D absolute errors, in the range of controls while OFF medication, showed degraded performance while ON medication. Further, interestingly, the largest improvement in the UPDRS motor score correlated with the greatest deterioration in reaching accuracy from the OFF to the ON state in the passive proprioceptive condition, suggesting that dopaminergic medication is responsible for the observed degradation in performance in some PD patients.

A recent study (Jacobs and Horak, 2006) assessed the effect of dopaminergic medication on compensatory stepping following a sudden loss of balance in a task requiring both proprioceptive processing as well as visuo-proprioceptive integration. Although compensatory stepping is very different from reaching, the pattern of effects of medication was remarkably similar as those in the present study: Subjects with the largest errors and shortest step lengths in the OFF state improved their performance the most when in the ON state, whereas subjects with the most accurate and largest steps in the OFF state tended to degrade their performance the most when in the ON state.

The negative effect of medication on motor performance has been attributed to dyskinesia (Gordon and Reilmann, 1999; O'Suilleabhain et al., 2001). Indeed, in the study

by O'Suilleabhain and colleagues (2001), similar tendencies were observed between dyskinetic and non-dyskinetic patients with greater dopamine medication associated worsening in proprioception in dyskinetic patients. It was suggested that proprioceptive tasks may be used as a subclinical test to identify subjects that may develop dyskinesia.

Clinical observations as well as laboratory studies indicated that dyskinesia- and/or dopaminergic drug-induced worsening in motor performance are often associated with excessive forces (Ingvarsson et al., 1997; Gordon and Reilmann, 1999). All PD subjects we tested displayed no upper limb dyskinesias and there was no indication of consistent patterns of excessive forces in the kinematics of medicated PD patients. The increase in absolute radial distance errors was not related to any systematic tendency to overshoot or undershoot target distance. In contrast to previous studies reporting an undershoot of target elevation in PD patients in the OFF state (Poizner et al., 1998; Adamovich et al., 2001; Messier et al., 2007), there was an average tendency to reach higher than the target in this study which requires more force to lift their arm against gravity. However, in contrast to what would be expected from dyskinesia, detailed evaluation of individual performance indicated that subjects increasing the most their 3D errors while ON medication were not those who made the largest elevation errors. Indeed, the only consistent negative effect of dopaminergic medication across subjects was seen on variable directional errors, which likely reflects increased searching movements associated with reduced proprioceptive sensation (O'Suilleabhain et al., 2001).

Selective attention is compromised in PD patients and dopaminergic medication has a sedative effect which may further increase distractibility (Andreu et al., 1999; Zgaljardic et al., 2003). Therefore, one may ask whether attention deficits may account for the impaired performance of medicated PD patients. We believe this not to be the case. Had attention deficits interfered with the performance of medicated PD patients, the impact would have been equal on the four sensory conditions. It is also possible that distractibility increased concurrently with fatigue during the course of the testing session, thereby affecting to a greater extent conditions evaluated at the end of the session. In this study, although the testing order of the sensory conditions was counterbalanced across subjects, medicated PD patients were impaired only in the proprioceptive conditions. Furthermore,

PD patients were evaluated in the ON and OFF medicated states on separate days, and the order of testing (ON or OFF first) was also counterbalanced across subjects. This minimizes any performance differences due to changes in attention level, fatigue and/or learning across sensory conditions and testing sessions. Finally, no difference was found between the terminal accuracy of reaching to proprioceptively-defined targets in PD subjects tested ON in the first and second session (active: $t=1.191$, $P>0.05$; passive: $t=1.048$, $P>0.05$).

A number of previous studies reporting that dopamine medication did not restore or had inconsistent effects on performance in different PD subjects have suggested that sensorimotor deficits may not have a dopaminergic origin or that dopaminergic dysfunction within the basal ganglia is not directly responsible for these deficits (Valkovic et al., 2006; Jacobs and Horak, 2006; Tunik et al., 2007). In particular, it was recently suggested that disorders in proprioception in PD may be primarily due to dysfunction in the processing of proprioceptive information in the supplementary motor area (SMA) (Jacobs and Horak, 2006). Several points are consistent with this proposal. The SMA is a major target of BG outflow and is sensitive to dopamine medication (Haslinger et al., 2001; Akkal et al., 2007). Degeneration of the SMA occurs in late PD (Braak et al., 2002), and dopaminergic medication increases SMA activation level in advanced PD patients (Rascoll et al., 1994; Haslinger et al., 2001). Further, SMA significantly contributes in both the planning and guidance of internally generated movements (Eckert et al., 2006). Finally, cells in SMA show a loss of selectivity in responding to passive joint motion in Parkinsonian monkeys (MPTP-treated), demonstrating the important contribution of SMA in the precise processing of proprioceptive inputs (Escola et al., 2002).

While factors above support the idea that underactivity in SMA may impair proprioceptive processing in PD, it is less clear why dopaminergic treatment would improve sensorimotor performance in some PD patients but lead to deteriorated performance in others. Such contrasting effects of dopaminergic medication have also been reported in cognitive studies (Cools, 2006; for a review). According to some studies, the effect of dopaminergic therapy on cognitive functions depends on baseline performance in the non-medicated state, which in turn depends, at least in part, on the baseline dopamine

level: subjects with large dopamine loss show poor performance on some tasks and improvement with dopaminergic replacement therapy (Cools et al., 2001). Conversely, subjects with less dopamine depletion show better baseline performance and impairment with dopaminergic treatment (Gotham et al., 1988). Thus, the dopaminergic doses that are necessary to remedy dopamine loss in the severely depleted area, such as the putamen, may detrimentally overstimulate (by over-dosing) more intact cognitive brain areas, such as the prefrontal cortex.

Given the comparable pattern of results in this study, with dissociable effects of dopamine medication in different individuals, it is tempting to speculate that a similar ‘over-dose’ mechanism may explain our findings. In this perspective, in some PD patients, dopaminergic loss in SMA may have been insufficient to produce proprioceptive deficits in the OFF state. In these subjects, dopaminergic medication may have overstimulated SMA, thereby inducing proprioceptive deficits. In PD patients with greater SMA dopaminergic loss, underactivation of SMA may have produced proprioceptive deficits in the OFF state, ameliorated by dopaminergic therapy. It is unclear whether this hypothesis can account for the complex interactions between disease severity, dopaminergic medication effect, and sensorimotor performance. Future studies, in larger patient populations, in which separate groups of mildly and severely affected PD patients are tested in the ON and OFF state conditions are needed to test this hypothesis more directly.

References

- Adamovich SV, Berkinblit MB, Fookson O, Poizner H. 1998. Pointing in 3D space to remembered targets. I. Kinesthetic versus visual target presentation. *J Neurophysiol* 9: 2833-46.
- Adamovich SV, Berkinblit MB, Henning W, Sage J, Poizner H. 2001. The interaction of visual and proprioceptive inputs in pointing to actual and remembered targets in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 1027-41.
- Almeida QJ, Frank JS, Roy EA, Jenkins ME, Spaulding S, Patla AE, Jog MS. 2005. An evaluation of sensorimotor integration during locomotion toward a target in Parkinson's disease. *Neuroscience* 134(1) : 283-93.
- Akkal D, Dum RP, Strick PL. 2007. Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output. *J Neurosci* 27(40): 10659-73.
- Andreu N, Chalé JJ, Senard JM, Thalamas C, Montastruc JL, Rascol O. 1999. L-Dopa-induced sedation: a double-blind cross-over controlled study versus triazolam and placebo in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 22(1):15-23
- Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Pouget J. 2002. Increased visual dependence in Parkinson's disease. *Percept Mot Skills* 95: 1106-1114.
- Boecker H, Ceballos-Baumann A, Bartenstein P, Weindl A, Siebner HR, Fassbender T, Munz F, Schwaiger M, Conrad B. 1999. Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2) (15)O-PET. *Brain* 122(9): 1651-1665.
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. 2002. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's Disease preclinical and clinical stages). *J Neurol* 249 Suppl 3: III/1-5.

Bradley VA, Welch JL, Dick DJ. 1989. Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52(11):1228-35

Cooke JD, Brown JD, Brooks VB. 1978. Increased dependence on visual information for movement control in patients with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 5: 413-5.

Cools R. 2006. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 30(1): 1-23.

Craske B, Crawshaw M. 1975. Shifts in kinesthesia through time and after active and passive movement. *Percept Mot Skills* 40(3):755-61.

Contreras-Vidal JL. 1999. The gating functions of the basal ganglia in movement control. *Prog Brain Res.*,121:261-76.

Contreras-Vidal JL, Gold DR. 2004. Dynamic estimation of hand position is abnormal in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 10(8): 501-6.

Davidson PR, Wolpert DM. 2005. Widespread access to predictive models in the motor system: a short review. *J Neural Eng*, 2(3):S313-9.

Demirci M, Grill S, McShane L, Hallett M. 1997. A mismatch between kinesthetic and visual perception in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 41(6): 781-8.

Desmuget M, Grafton S. 2003. Feedback or feedforward control: end of a dichotomy. In: *taking action: Cognitive Neuroscience Perspectives on Intentional Acts*, edited by Johnson-Frey SH, Hanover NH: MIT Press 289-338

Eckert T, Peschel T, Heinze HJ, Rotte M. 2006. Increased pre-SMA activation in early PD patients during simple self-initiated hand movements. *J Neurol* 253(2): 199-207.

Escola L, Michelet T, Douillard G, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P. 2002. Disruption of the proprioceptive mapping in the medial wall of parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 52(5): 581-7.

Fahn S, Elton RL. 1987. Unified Parkinson's disease rating scale. IN: Fahn S, Marsden C, Calne D, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. New York: Macmillan: 293-04.

Fiorio M, Stanzani C, Rothwell JC, Bhatia KP, Moretto G, Fiaschi A, Tinazzi M. 2007. Defective temporal discrimination of passive movements in Parkinson's disease. *Neuroscience Letter* 417(3) : 312-5.

Flanders M, Tillery SIH, Soechting JF. 1992. Early stages in a sensorimotor transformation. *Behavioural Brain Science* 15: 309-362.

Flash T, Inzelberg R, Schechtman E, Korczyn AD. 1992. Kinematic analysis of upper limb trajectories in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 118: 215-26.

Flowers KA. 1976. Visual "closed-loop" and "open-loop" characteristics of voluntary movement in patients with Parkinsonism and intention tremor. *Brain* 99: 269-310.

Gordon AM, Reilmann R. 1999. Getting a grasp on research: does treatment taint testing of parkinsonian patients? *Brain* 122: 1597-8.

Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 1988. 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 111(Pt 2): 299-321.

Graziano MS, Gross CG. 1993. A bimodal map of space: somatosensory receptive fields in the macaque putamen with corresponding visual receptive fields. *Exp Brain Res* 97: 96-109.

Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO. 2001. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 124(Pt 3): 558-70.

Hoehn MM, Yahr MD. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-42.

Houk JC, Wise SP. 1995. Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cereb Cortex*. 5: 95-110.

Ingvarsson PE, Gordon AM, Forssberg H. 1997. Coordination of manipulative forces in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 145:489-501.

Jacobs JV, Horak FB. 2006. Abnormal proprioceptive-motor integration contributes to hypometric postural responses of subjects with Parkinson's disease. *Neuroscience* 141(2) : 999-1009.

Jobst EE, Melnick ME, Byl NN, Dowling GA, Aminoff MJ. 1997. Sensory perception in Parkinson disease. *Arch Neurol* 54:450-4.

Keijsers NL, Admiraal MA, Cools AR, Bloem BR, Gielen CC. 2005. Differential progression of proprioceptive and visual information processing deficits in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 21(1) : 239-48

Klockgether T, Dichgans J. 1994. Visual control of arm movement in Parkinson's disease. *Mov Disord* 9: 48-56.

Klockgether T, Borutta M, Rapp H, Spieker S, Dichgans. 1995. A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 10:460-465.

Konczak J, Krawczewski K, Tuite P, Maschke M. 2007. The perception of passive motion in Parkinson's disease. *J Neurol* 254(5) : 655-63.

Laufer Y, Hocherman S, Dickstein R. 2001. Accuracy of reproducing hand position when Using active compared with passive movement. *Physiother Res Int* 6(2):65-75

Lee AC, Harris JP, Atkinson EA, Flowers MS. 2001. Evidence from a line bisection task for visuospatial neglect in Left Hemiparkinson's disease. *Vis Res* 41: 2677-2686

Lee AC, Harris JP, Atkinson EA, Nithi K, Flowers MS. 2002. Dopamine and the representation of the upper visual field: evidence from bisection errors in unilateral Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 40: 2023-2029.

Lewis GN, Byblow WD. 2002. Altered sensorimotor integration in Parkinson's disease. *Brain* 125(Pt 9):2089-99.

Maschke M, Gomez CM, Tuite PJ, Konczak J. 2003. Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain* 126(Pt 10):2312-22.

Maschke M, Tuite PJ, Pickett K, Wächter T, Konczak J. 2005. The effect of subthalamic nucleus stimulation on kinaesthesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(4): 569-71.

Maschke M, Tuite PJ, Krawczewski K, Pickett K, Konczak J. 2006. Perception of heaviness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(7): 1013-8.

Matthews PB. 1982. Where does Sherrington's "muscular sense" originate? Muscles, joints, corollary discharges? *Annu Rev Neurosci* 5:189-218.

Messier J, Adamovich S, Berkinblit M, Tunik E, Poizner H. 2003. Influence of movement speed on accuracy and coordination of reaching movements to memorized targets in three-dimensional space in a deafferented subject. *Exp Brain Res* 150(4): 399-416.

Messier J, Adamovich S, Jack D, Hening W, Sage J, Poizner H. 2007. Visuomotor learning in immersive 3D virtual reality in Parkinson's disease and in aging. *Exp Brain Res* 179(3): 457-74.

Mongeon D, Blanchet PJ, Messier JM. 2007. Effects of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing. 369.12/R23 2007 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2007. Online.

Moore AP. 1987. Impaired sensorimotor integration in parkinsonism and dyskinesia: a role for corollary discharges? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50(5):544-52

Moore AP. 1989. Vibration-induced illusions of movement are normal in Parkinson's disease: implication for the mechanism of the movement disorder. In: Crossman AR, Sambrook MA, editors. *Neural mechanisms in disorders of movement*. London: John Libbey, 1989: 307-11

Nagy A, Eöördegh G, Paróczy Z, Márkus Z, Benedek G. 2006. Multisensory integration in the basal ganglia. *Eur J Neurosci* 24(3): 917-24.

O'Suilleabhain P, Bullard J, Dewey RB. 2001. Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:607-10.

Oldfield RC. 1971. The assesement and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1):97-113

Paillard J, Brouchon M. 1968. Active and passive movements in the calibration of position sense. In: *The Neuropsychology of Spatially Oriented Behavior*, edited by Freedman S.

Paillard J, Brouchon M. 1974. A proprioceptive contribution to the spatial encoding of position cues for ballistic movements. *Brain Res* 71: 273-84.

Poizner H, Fookson OI, Berkinblit MB, Hening W, Feldman G, Adamovich S. 1998. Pointing to remembered targets in 3-D space in Parkinson's disease. *Motor Control* 2(3):251-77.

Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Fabre N, Senard JM, Montastruc JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP, Rascol A. 1994. Normal activation of the supplementary motor area in patients with Parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(5): 567-71.

Rickards C, Cody FWJ. 1997. Proprioceptive control of wrist movements in Parkinson's disease. *Brain* 120: 977-990.

Sainburg RL, Poizner H, Ghez C. 1993. Loss of proprioception produces deficits in interjoint coordination. *Journal of Neurophysiology* 70(5): 2135-2147.

Sainburg RL, Ghilardhi MF, Poizner H, Ghez C. 1995. Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. *Journal of Neurophysiology* 73(2): 820-835.

Schettino LF, Adamovich SV, Hening W, Tunik E, Sage J, Poizner H. 2006. Hand preshaping in Parkinson's disease: effects of visual feedback and medication state. *Exp Brain Res* 168(1-2): 186-202.

Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. 1986. Deficits in orofacial sensorimotor function in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 19: 275-282.

Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. 1987. Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology* 37(6):951-6.

Seiss E, Praamstra P, Hesse CW, Richards H. 2003. Proprioceptive sensory function in Parkinson's disease and Huntington's disease: evidence from proprioception-related EEG potentials. *Exp Brain Res* 148: 308-319.

Soechting JF, Flanders M. 1989a. Sensorimotor representations for pointing to targets in three-dimensional space. *Journal of Neurophysiology* 62(2): 582-594.

Soechting JF, Flanders M. 1989b. Errors in pointing are due to approximations in sensorimotor transformations. *Journal of Neurophysiology* 62(2): 595-608.

Tunik E, Feldman AG, Poizner H. 2007. Dopamine replacement therapy does not restore the ability of Parkinsonian patients to make rapid adjustments in motor strategies according to changing sensorimotor contexts. *Parkinsonism Relat Disord* 13(7): 425-33.

Valkovic P, Krafczyk S, Saling M, Benetin J, Bötzel K. 2006. Postural reactions to neck vibration in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(1): 59-65.

Wolpert DM, Flanagan JR. 2001. Motor Prediction. *Curr Biol*. 11(18):R729-32

Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. 2003. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 16(4):193-210

Zia S, Cody F, O'Boyle D. 2000. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Ann Neurol* 47: 218-28.

Footnotes

Footnote 1. The target distances were not adjusted along the vertical direction. Therefore, for subjects having similar arm length, the vertical distance between the shoulder and the target was slightly shorter for those having longer trunk. This provided them slightly more ‘room’ to overestimate target elevation. In order to test whether differences in trunk length contributed to the measured elevation errors, we estimated trunk length of each subject using the vertical position of their right shoulder. This is a reliable estimate of trunk length as all subjects sat on the same chair for the experimental session. We subsequently performed a *t* test for independent samples to compare trunk length among groups. This analysis showed that there was no significant difference between the vertical position of the shoulder of healthy controls and PD patients ($t = -0.484$, $P > 0.05$). Therefore, it is unlikely that differences in trunk length explain the differences in elevation errors observed between groups. Furthermore, we performed Pearson correlations to evaluate whether there is a relationship between trunk length and elevations errors made by PD patients. These analyses revealed no association between trunk length and elevation errors of PD patients both in the OFF and ON states for all sensory conditions and targets ($P > 0.05$).

Acknowledgements

We thank G. Richard, M. Beaulieu, L. Johnson and M. Butha for their expert technical assistance. G. Richard built the task apparatus. L. Johnson and M. Butha provided the Motion Monitor Software for data acquisition (IST inc.) and M. Beaulieu wrote the software for data analysis. We also thank all participants for their patience and cooperation during the data-collection sessions. This work was supported by an operating grant from the Society Parkinson Canada and a salary award from the FRSQ (JM).

Table 1 Clinical features of patients with Parkinson's disease

Subject	Sex	Age	Most affected side	UPDRS motor score		H & Y Stage	PD duration (years)	Rest Tremor (tested limb)		UPDRS upper body subscore ^b (tested limb)		Medication ^a
				OFF	ON			OFF	ON	OFF	ON	
PD1	M	61	Right	14	6	2	5	0	0	7	3	LevSR, Pr
PD2	M	75	Right	19	11	2	8	3	2	9	5	LevB, Ent, Pr
PD3	M	68	Right	20	6	2	4	0	0	8	2	Lev, Pr
PD4	M	68	Right	11	2	2	6	0	0	6	1	LevSR, Rop
PD5	M	70	Left	12	9	2	7	0	0	1	1	Lev, Pr
PD6	F	73	Right	20	8	2	8	1	1	7	4	Lev, LevSR, Rop
PD7	M	66	Right	15	10	2	6	1	1	8	6	Lev, Ent, Pr
PD8	M	60	Equal	25	8	3	17	2	2	9	4	Lev, LevSR, Pr, Sel, Am
PD9	M	75	Right	17	9	2	8	0	0	5	3	LevSR
PD10	F	48	Right	19	2	3	12	0	0	6	1	Lev, LevSR, Ent, Pr, Am, Ras
PD11	M	60	Left	24	9	3	5	0	0	4	2	Lev, Rop
Mean	----	65.8	-----	17.8	7.3	2.3	7.8	0.6	0.5	6.4	2.9	-----

^a Medication codes: LevSR: Levodopa/Carbidopa sustained release, LevB: Levodopa/benserazide (regular formulation), Lev: Levodopa/Carbidopa (regular formulation), Pr: Pramipexole, Sel: Selegiline, Ent: Entacapone, Ras: Rasagiline, Rop: Ropinirole, Am: Amantadine ^b Subscore corresponding to item 20 to 25 of the UPDRS. Only tested upper limb scores of items 20 and 22 are considered.

Table 2. Summary of experimental conditions

Condition name	Signals defining target position	Signals defining hand position	Requires sensorimotor integration	Requires spatial memory of target
1. <u>Full</u> vision-control	Vision	Vision	No	Yes
2. <u>No arm</u> vision	Vision	Proprioception	Visual-Proprioceptive	Yes
3. Proprioceptive <u>passive</u>	Proprioception	Proprioception	No	Yes
4. Proprioceptive <u>active</u>	Proprioception Efferent copy	Proprioception Efferent copy	Proprioceptive-efferent copy	Yes

Figures legends

Figure 1: Schematic representation of the experimental setup. The subjects sat in a chair in front of a cubic Plexiglas® task panel positioned slightly above the waist. The subject's hand is in the instructed start position. Four targets were presented in two planes in space using movable cylinder sticks fixed on the panel (T1-T4). The subjects wore a blindfold in the passive and active proprioceptive conditions.

Figure 2: Mean 3D absolute (A) and variable (C) errors of control subjects, PD patients in the OFF and ON states pooled over the three main sensory conditions for movement aimed across all targets. Mean 3D absolute (B) and variable (D) errors of control subjects, PD patients in the OFF and ON states for movements performed in the no arm vision, proprioceptive active and proprioceptive passive conditions across all targets. Error bars represent the standard error of the mean. Note that the y-axis scale is different for each individual graph (A-D). Asterisks indicate a significant difference between PD patients and healthy controls.

Figure 3: Mean absolute directional (A), elevation (B) and radial distance (C) errors for controls, PD patients in the OFF and ON states for movements performed in the no arm vision, proprioceptive active and proprioceptive passive conditions. Error bars represent the standard error of the mean.

Figure 4: The effect of dopamine medication on the 3D absolute errors of PD patients in the proprioceptive active (A) and passive (B) sensory condition. Each unfilled square represents the mean 3D absolute error of a PD patient in the OFF state, whereas each filled square represents the mean 3D absolute error of a PD patient in the ON state. The triangle represents the 3D absolute error group mean of control subjects and the error bar represents two standard deviation of the mean. The mean 3D absolute error of each PD patient in the OFF and ON states are linked by a line. Dashed lines represent PD patients whose mean 3D absolute error reduced under medication, whereas solid lines indicate PD patients whose mean 3D absolute error increased in the medicated state. Note that the y-axis scale is different for each individual graph.

Figure 5: Medicated associated changes in the magnitude of 3D absolute errors in the proprioceptive passive condition as a function of medicated associated changes in UPDRS motor scores. Positive values indicate that the 3D absolute errors increased from the OFF to the ON state.

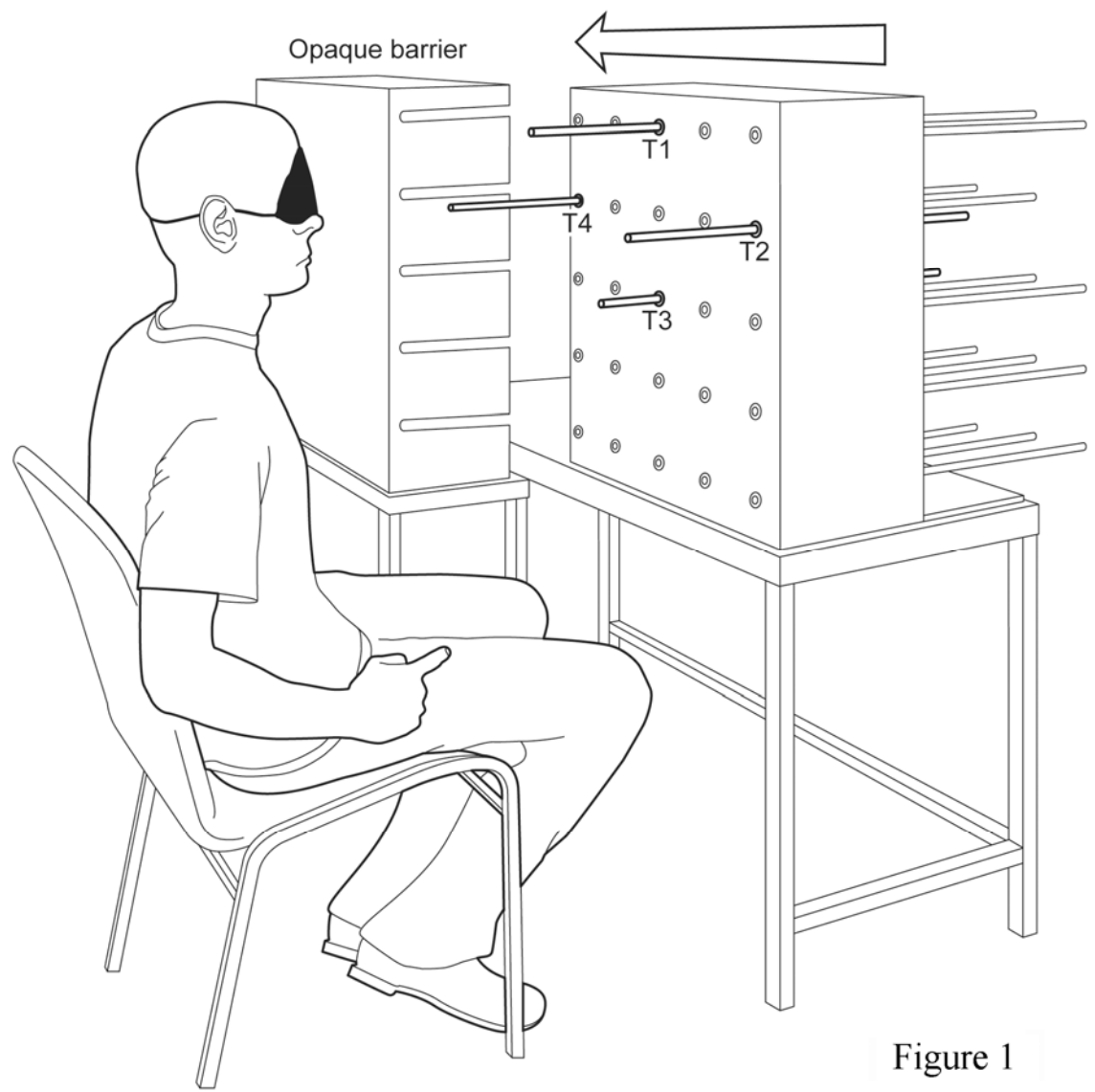


Figure 1

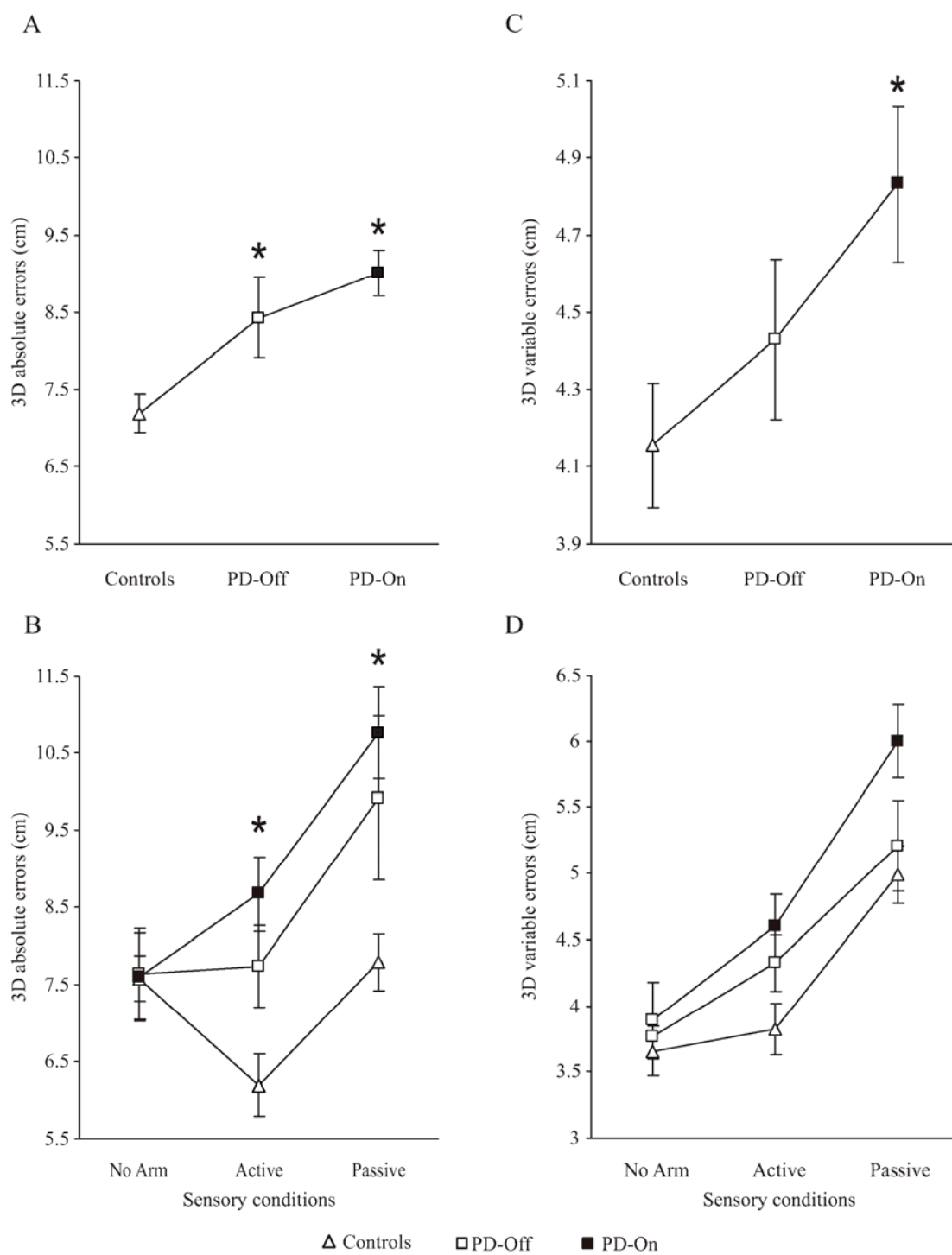


Figure 2

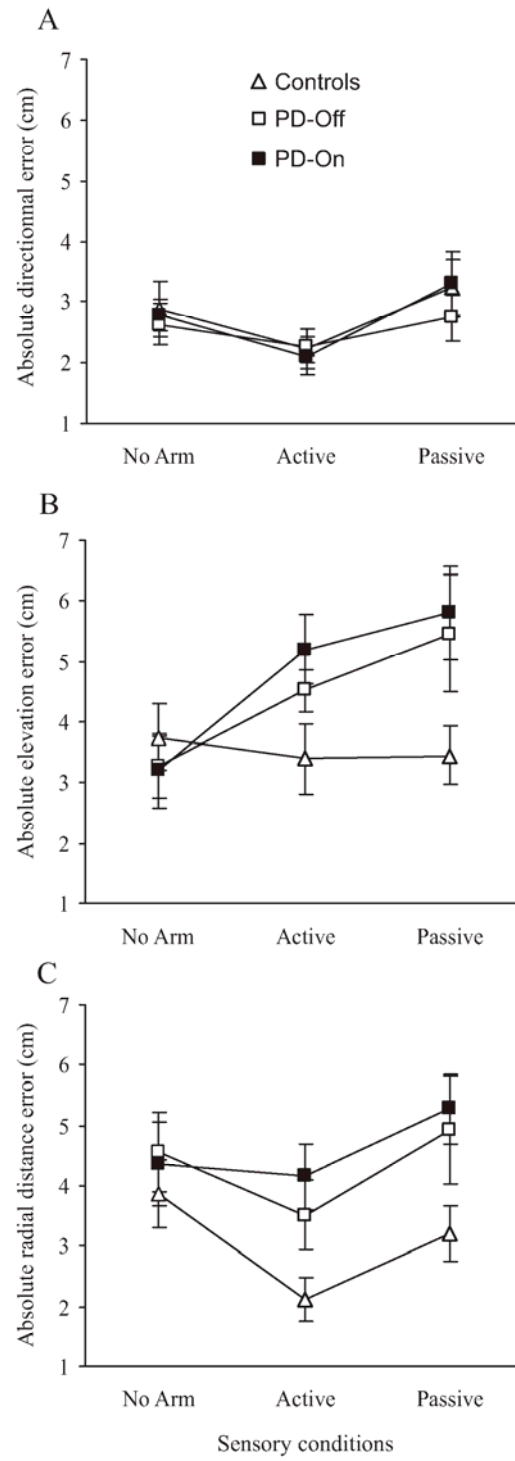


Figure 3

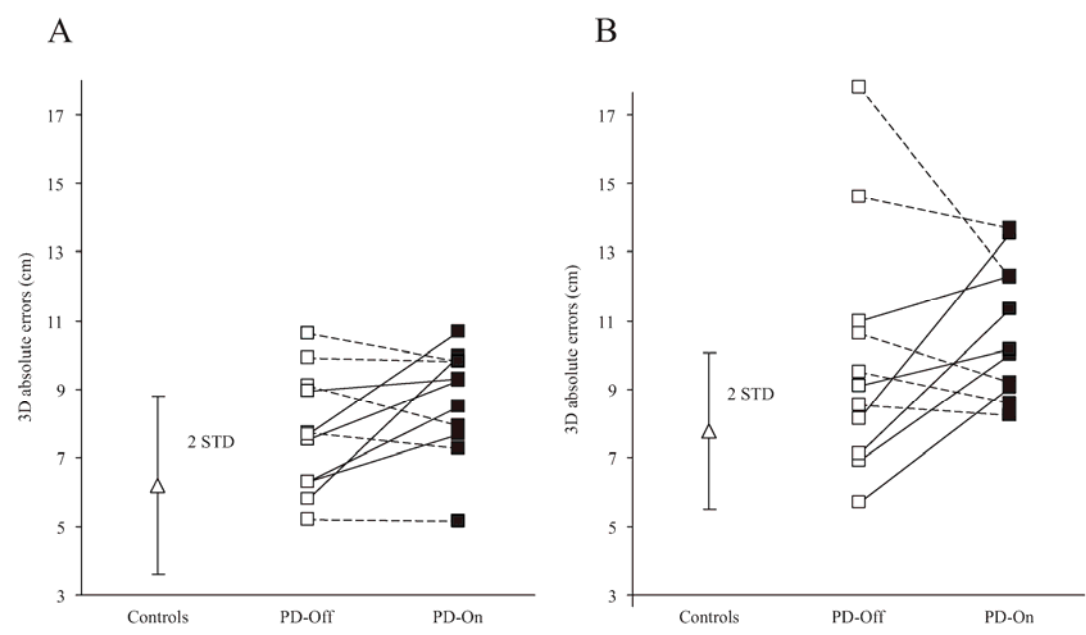


Figure 4

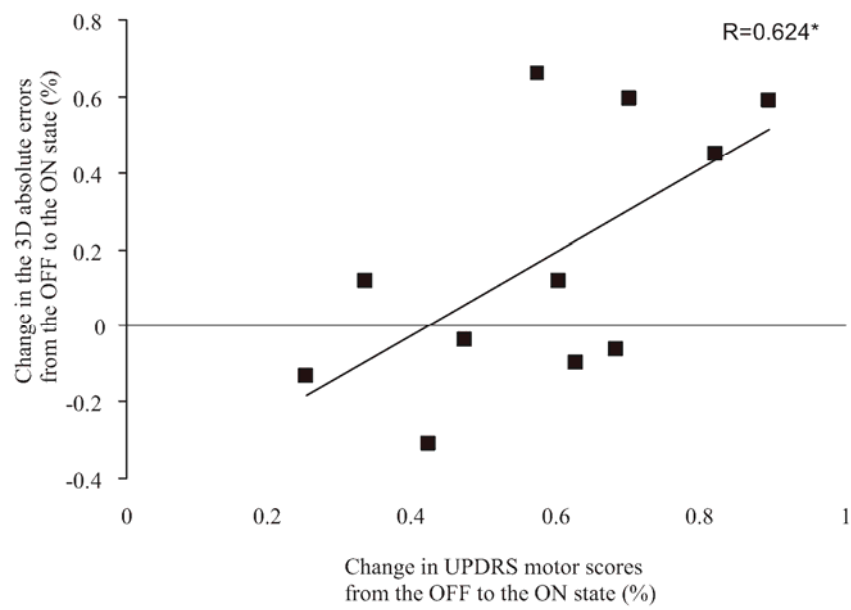


Figure 5

Chapitre 3 : article 2

Impact of Parkinson's disease on proprioceptively-based on-line movement control

Mongeon, David^{1,4} Blanchet, Pierre^{2,3}, Bergeron, Stéphanie^{1,4}, Messier, Julie^{1,4}

Départements de Kinésiologie¹ et de Stomatologie²,

Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³ Services de neurologie du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴ Institut universitaire de gériatrie de Montréal

Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Address for correspondence:

Julie Messier

Université de Montréal

Département de kinésiologie

2100, boul. Édouard-Montpetit

bureau 8225

Montreal QC H3T 1J4

CANADA

Soumis dans la revue *Neuroscience* (2011)

Abstract

The accuracy of goal-directed reaching movements depends on central planning mechanisms occurring prior to movement initiation and the processing of sensory information in real time to guide movement execution. Evidence suggests that Parkinson's disease (PD) patients produce large spatial errors when reaching to proprioceptively-defined targets. Here, we examined whether these movement inaccuracies result mainly either from impaired use of proprioceptive inputs for movement planning mechanisms or on-line movement guidance. Medicated and non-medicated PD patients and healthy controls performed three-dimensional reaching movements in four sensorimotor conditions in which the sensory signals defining target and hand positions (visual and/or proprioceptive) varied. We assessed the influence of these sensorimotor conditions on the final accuracy and initial kinematics of the movements. If the patterns of final errors are primarily determined by planning processes before the initiation of the movement, the initial kinematics of reaching movements should show similar trends and predict the pattern of final errors. Medicated and non-medicated PD patients showed a greater mean level of final 3D errors than healthy controls when proprioception was the sole source of information guiding the movement, but this difference reached significance only for medicated PD patients. Furthermore, the pattern of initial and final spatial errors were markedly different both between sensorimotor conditions and between groups suggesting that the greater inaccuracies of PD patients in the proprioceptive conditions resulted from ineffective on-line movement guidance. This is supported by the finding of a much reduced mean level of movement guidance indices in medicated and non-medicated PD patients than healthy controls when aiming at proprioceptively-defined compared to visually-defined targets. Considered together, the results support a selective deficit in proprioceptively-based movement guidance in PD. Furthermore, dopaminergic medication did not improve proprioceptively-guided movements in PD patients indicating that dopaminergic dysfunction within the basal ganglia is not solely responsible for these deficits.

Keywords: Reaching movements, human, proprioception, on-line movement guidance, basal ganglia, dopaminergic circuits.

Multiarticular reaching movements directed toward objects in immediate extrapersonal space are an important part of human voluntary behaviour. Most computational models of motor control suggest that the accuracy of reaching movements depends on central planning mechanisms occurring prior to movement initiation and the processing of sensory information in real time to guide movement execution (Desmurget and Grafton 2000; Wolpert and Ghahramani 2000; Khan et al. 2006). However, the exact contribution of different neural systems in movement planning processes and on-line motor control is still a lively debate (Smith et al. 2000; Glover 2004; Cisek and Kalaska 2010; Grafton and Tunik 2011).

While there is considerable behavioural and neurophysiological evidence that basal ganglia (BG) contribute to action selection and planning mechanisms, far fewer studies have examined whether these subcortical structures are involved in real time movement guidance (Smith et al. 2000; Desmurget et al. 2004; Tunik et al. 2007, 2009; Roy et al. 2008; Grafton et al. 2011). BG are part of a network that processes and integrates multisensory information to produce accurate motor action (Graziano and Gross, 1993; Houk and Wise, 1995; Contreras-Vidal, 1999; Nagy et al. 2006). If BG have a critical contribution in processing sensory information for on-line movement guidance, then dysfunction in neural networks involving the BG such as in Huntington (HD) and Parkinson diseases (PD) should lead to impairments in producing effective adjustments during movement execution. However, previous studies investigating on-line movement control in BG-damaged patients have found conflicting results (Smith et al. 2000; Desmurget et al. 2004; Tunik et al. 2007).

For instance, one study by Smith et al. (2000) assessed the on-line error correction skills of pre-symptomatic and manifest HD patients. Subjects were required to perform reaching movements to visual targets while holding a two-joint robotic arm. HD patients displayed highly variable and jerky hand trajectories that were attributed to their inability to correct for self-generated early-movement errors. Furthermore, they exhibited inefficient responses to externally generated errors produced by a force perturbation applied by the robot arm at the beginning of the movement. Similarly, Tunik and colleagues (2007)

examined the ability of PD patients to rapidly compensate for initial errors caused by an unexpected trunk perturbation (trunk blocked) while performing a finger-to-nose task involving simultaneous motions of the arm and trunk without visual feedback. PD patients displayed segmented hand paths and irregular velocity profiles indicating profound deficits in rapidly adjusting arm trajectories in response to the trunk perturbation. The reported marked impairments of HD and PD patients in producing efficient corrective actions for errors introduced by a mechanical perturbation, which highly depend on proprioceptive feedback control, suggested that on-line error correction mechanisms are modulated by BG circuits.

In striking contrast, one study used a visual target perturbation paradigm and demonstrated that PD patients were able to produce rapid and smooth corrections of their ongoing hand trajectories in response to a small unperceived target displacement at the beginning of the movement (Desmurget et al. 2004). In a similar vein, several previous studies indicated that PD patients can efficiently use visual feedback to control reaching movements (Flowers, 1976; Flash et al. 1992; Ghilardi et al. 2000). Furthermore, investigators that utilized a visual target tracking paradigm which imposed high requirements for on-line movement control reported intact performance in PD patients (Bloxham et al. 1984; Day et al. 1984; Liu et al. 1999). Altogether, these results are consistent with the idea that PD patients are able to use visual feedback to correct their hand trajectory in real time.

Given that HD and PD patients are unable to efficiently compensate for a mechanical perturbation which produces unexpected proprioceptive errors, it is possible that BG-damaged patients are more strongly impaired when on-line motor control depends on proprioceptive processing. Several studies have indicated that non-medicated and medicated PD patients show proprioceptive deficits (Klockgether et al. 1995; Demirci et al. 1997; Zia and Cody, 2000; O'Suilleabhain et al. 2001; Maschke et al. 2003; Mongeon et al. 2009). However, no study investigated whether proprioceptively-based on-line movement guidance is selectively altered in PD patients.

In a previous study (Mongeon et al. 2009), we assessed how different sensory conditions influenced the accuracy of three-dimensional reaching movements performed by PD patients. The results showed that medicated and non-medicated PD patients made a higher average level of spatial errors than healthy controls only in those conditions in which they relied exclusively on proprioceptive sensory information. In the present study, we explored whether these movement inaccuracies result mainly either from impaired use of proprioceptive inputs for movement planning mechanisms or on-line movement guidance. To our knowledge, this is the first study to investigate movement guidance skills of PD patients in the context of natural unperturbed three-dimensional reaching movements aimed at proprioceptively-defined targets.

Experimental procedures

Subjects

Ten PD subjects (mean age= 65.6; range 48-75 years) and 9 healthy controls (mean age= 65.2; range 48-73) participated in this study after signing a consent form approved by the Human Research Ethics committee at the University of Montreal. There was no significant difference in age between healthy controls and PD patients ($t = -0.105$; $P > 0.05$). All subjects were right-handed individuals (Oldfield, 1971) and had normal or corrected-to-normal vision. PD patients were non-depressed and non-demented (assessed with the Beck Depression Inventory and the Mini-Mental State examination, respectively). All PD subjects were treated with levodopa and other co-medications. Each PD patient was tested during two morning sessions: a) in the practically defined OFF state, i.e. 12 h after the last intake of medication and b) in the ON state, 1-2 hour after taking the first dose of antiparkinsonian medication of the day. Immediately prior to each testing session, PD patients were evaluated by a neurologist (P.B.) and were found to have mild to moderate PD (Hoehn and Yahr, 1967) Stages II and III) and showed motor scores ranging between 12 and 25 in the OFF state and between 2 and 11 in the ON state on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Fahn and Elton, 1987) (see Table 1). The order of ON and OFF sessions was counterbalanced across patients.

----- Insert table 1 approximately here -----

----- Insert Footnote 1 approximately here -----

Experimental setup

The experimental setup, task conditions and methods are described in detail in a previous paper (Mongeon et al. 2009). Briefly, subjects sat in front of a cubic Plexiglas task panel (60cm x 60 cm x 25 cm) on which 25 cylindrical rods (five rows and five columns) separated by 12.5 cm were inserted (Fig. 1). Each rod can be pushed by the experimenter from the back of the panel and fixed in one of three reproducible pre-set distances (10, 15 or 20 cm outward from the panel surface). Four target locations were presented one at a time in pseudorandom order in a 3D workspace by the experimenter with the tip (0.5 cm radius) of each rod serving as the target. The task panel was mounted on rails, so that the targets could be easily moved behind an opaque barrier out of the field of view of the subject in between trials (Fig. 1). A piece of sandpaper (1 cm²) placed on the right thigh of subjects, 10 cm from the hip, served as starting position of movements.

----- Insert figure 1 approximately here -----

In each trial, the experimenter moved one rod to the target location for that trial, maintained this position for 2 s, and then pulled back the rod from the workspace such that the subjects never contacted the target during their movements. After a verbal command from the experimenter, the subjects reached out to the remembered target location. Subjects were instructed to hold their final hand position at the estimated target location for 1 s before returning their hand to the start position. Subjects were encouraged to make straight and uncorrected reaching movements at natural speed with their right index extended to place their index fingertip at the memorized target location as accurately as possible. Subjects never received any feedback on the accuracy of their reaching movements throughout the experiment.

Because subjects' eyes were open both during target presentation and during the reaching movement in the full vision condition only, the sequence of events for target presentation was slightly different. The rod that was to be the target for a given trial was positioned while the panel was still behind the barrier before positioning it in front of the subjects so that subjects had information about the target location for only 2 s as in the three other sensorimotor conditions. Also, in each trial, the experimenter moved back the panel behind the opaque barrier before the subjects pointed. This prevented subjects from having structured background visual information both during and in between the reaches. In the other sensorimotor conditions, the rod was simply moved to the target location and pushed back toward the panel after the target presentation time ended.

Sensorimotor conditions

The spatial position of the targets and hand position were defined by different combinations of visual and proprioceptive sensory inputs in different sets of trials.

FULL VISION: the target was defined visually and the subjects had full vision of the environment and the hand at all times. The visual target was presented for 2 s. Immediately after, the experimenter pushed the target panel away from the field of view of the subject before giving the verbal command to initiate a movement to the memorized visual target.

NO ARM VISION: the target was defined visually but vision was not available before and during the movement. At the time of target presentation, the experimenter instructed the subjects to open their eyes, look at the target for 2 s and close their eyes. Immediately after, the experimenter removed the target from the workspace and gave the verbal command to initiate a movement to the memorized position of the visual target.

PROPRIOCEPTIVE PASSIVE: the target was defined proprioceptively by a passive reference movement. Subjects wore a blindfold such that vision of the target and hand was blocked at all times. The experimenter guided the subject's right hand to the

target by holding their right elbow and wrist, held it for 2 s in this position with the subject's index fingertip touching the target, and then brought it back to the start position. Immediately after this passive reference movement, subjects performed a 'test' reach to the memorized position of the proprioceptive target.

PROPRIOCEPTIVE ACTIVE: the target was defined proprioceptively by an active reference movement. This condition was similar to the passive condition except that subjects actively displaced their right arm with minimal assistance from the experimenter; the experimenter lightly touched the subject's wrist to guide the subject's arm in the appropriate direction and produce a relatively smooth hand trajectory to the target. The subject then maintained their arm against gravity at the position of the target for 2 s without any help from the experimenter, and returned to the start position without assistance (active reference movement). Immediately thereafter, the subject performed a 'test' reach to the memorized position of the proprioceptive target.

Kinematic recordings and data analysis

Five infrared-emitting diodes (IREDS) were placed on the right index fingertip, on the right wrist (ulnar styloid process), on the right elbow (lateral epicondyle of humerus) and on both shoulders (acromial process of the scapula). The position of the IREDS were recorded using two Optotrak Certus motion capture system (Northern Digital; Waterloo, Ontario, Canada) at a sampling frequency of 200 Hz. Reach onset was defined as the first time the 3D index fingertip velocity exceeded 3% of peak velocity and remained above that value until peak velocity was attained. Similarly, the end of the reach was defined as the first time index fingertip velocity decreased below 3% of peak velocity and remained below that value for 100 ms. The target locations were measured by recording the spatial coordinates of IREDS fixed on the target before the experimental session.

Performances measures and statistics

To compare the accuracy of healthy controls and PD patients in the different sensorimotor conditions, 3D absolute final errors and the component of the final errors in

each 3D axis (direction, elevation and radial distance) were computed for movements aimed at each target location in a cartesian frame of reference. The 3D errors were computed as the 3D distance in space from the index finger endpoint position to the position of the target. Horizontal (direction error, right (+)), vertical (elevation error, upward (+)) and sagittal (radial distance error, overshoot (+)) constant errors were calculated as the deviation between the coordinates of the target and those of index fingertip in the horizontal, vertical and sagittal dimensions, respectively (signed errors). Absolute direction, elevation and radial distance errors were absolute values of the direction, elevation and radial distance errors.

The spatial position (x,y,z) at which peak velocity occurred was determined for the 10 trials directed to each target and were used to compute the 3D distance between hand position at peak velocity and target location as well as the distances between these two positions along the horizontal, sagittal and vertical axes. Although these distance measures reflect both the contribution of planning processes before the movements and self generated errors produced during the acceleration phase of the movements, we will use the terms initial 3D absolute errors as well as initial constant and absolute component errors to refer to these initial kinematic measures to simplify the presentation of the results.

To evaluate the efficiency of on-line movement control, we computed a movement guidance index. This index is based on the assumption that the early part of the reach trajectory, before peak velocity, reflects primarily central planning mechanisms occurring before movement onset, whereas the deceleration phase is more strongly influenced by sensory-guided on-line movement control mechanisms (Gordon et al. 1994; Messier and Kalaska, 1999; Sheth and Shimojo 2002; Khan et al. 2006; Elliott et al. 2010). To compute the movement guidance index, we first calculated the difference between the 3D absolute errors at peak velocity (initial 3D errors) and at movement endpoint (final 3D absolute errors). This assessed the change in hand position relative to the target between peak velocity and movement endpoint. Then, we calculated the ratio between this value and the initial 3D error. This normalizes the amount of change in hand position relative to the target for the size of the initial error, thereby providing a measure of movement guidance efficiency. The higher the percentage value, the greater is the proportion of the initial error

compensated for during the deceleration phase of the movement and the more efficient is the movement guidance.

To test whether healthy controls and PD patients showed similar performance under the four sensorimotor conditions, separate three-factor repeated-measure ANOVAs (two groups x four sensorimotor conditions x four target locations) were performed on each error measure and on the movement guidance indices of control subjects and PD patients in the OFF and ON state conditions. In these statistical analyses, the PD-OFF and PD-ON medication conditions were analyzed separately using between-group ANOVAs for comparisons with healthy subjects. To assess the effects of dopamine medication, a three-factor repeated-measure ANOVA (two medication states x four sensorimotor conditions x four target locations) was applied on each performance measure. For conciseness, only main effects and interaction effects including either group or medication factor will be reported for all ANOVAs. Post hoc pair-wise comparisons were made using Bonferroni correction.

Results

To investigate whether proprioceptively-based online movement guidance is selectively impaired in PD, we compared the influence of different sensorimotor conditions on the final accuracy and initial kinematics of three-dimensional reaching movements made by PD patients and healthy controls.

Final accuracy

In the Full vision and No-Arm vision conditions, the magnitude of 3D absolute errors of PD patients in the OFF and ON states was fairly similar to healthy controls (Fig. 2A). In contrast, the average level of 3D absolute errors of PD patients was larger than those of control subjects in the proprioceptive active and passive conditions. Notably, this between-group difference was greater for medicated PD patients. Consistent with these observations, the ANOVA comparing the 3D absolute errors made by non-medicated PD patients and healthy controls showed a marginally non-significant group effect ($F_{(1,17)} =$

4.256; $p=0.055$). Furthermore, due to large intersubject variability in reaching endpoints of non-medicated patients, there was no group by sensorimotor condition interaction ($F_{(3,51)} = 1.572$; $p>0.05$). In contrast, there was both a main effect of group ($F_{(1,17)} = 11.678$; $p<0.05$) as well as a significant group by sensorimotor condition interaction ($F_{(3,51)} = 3.373$; $p<0.05$) for the comparison between controls and medicated PD patients. Post hoc tests revealed that medicated PD patients made larger 3D absolute errors than healthy controls in both the active and passive proprioceptive conditions ($p<0.05$).

----- Insert figure 2 approximately here -----

Spatial component errors were differentially influenced by sensorimotor conditions (Fig. 2 B-D). Absolute direction errors of non-medicated and medicated PD patients were small and similar to those of healthy controls in all four sensory conditions. However, absolute radial distance and elevation errors of PD patients were, on average, larger than those of controls in the active and passive proprioceptive conditions, particularly in the medicated state. For absolute radial distance errors, the ANOVA revealed a main effect of group between medicated PD patients and healthy controls ($F_{(1,17)} = 9.015$; $p<0.05$). For absolute elevation errors, however, there was a significant group by sensory condition interaction ($F_{(3,51)} = 3.790$; $p<0.05$). Post hoc analyses indicated that medicated PD patients made larger absolute elevation errors in the passive proprioceptive condition ($p<0.05$).

Overall, the magnitude of the constant errors of direction, radial distance and elevation of non medicated and medicated PD patients was statistically similar to those of healthy controls (data not shown). Only one three-way interaction between group, condition and target location reached significance both for the comparison between healthy controls and non medicated ($F_{(9,153)} = 5.582$; $p<0.05$) and medicated PD patients ($F_{(9,153)} = 4.745$; $p<0.05$). Post hoc tests revealed that the PD-ON group reached higher than controls when aiming at target T3 in the proprioceptive active condition, whereas the PD OFF group reached higher than healthy controls when aiming at target T4 in the full vision condition ($p<0.05$). These results indicate that there was no systematic trend across groups and sensory conditions in final constant errors.

Initial kinematics

To determine whether the greater final errors displayed by PD patients in the proprioceptive conditions were more largely explained by impaired planning processes or inefficient movement guidance, we examined how the distance between the hand position at peak velocity and target location (3D initial errors, component initial errors) varied across sensorimotor conditions.

In contrast to final 3D errors, non-medicated and medicated PD patients were closer to the target at peak velocity than healthy controls in all sensory conditions (Fig. 3A). This is supported by a significant main effect of group on 3D initial errors both for the comparison between healthy controls and non-medicated ($F_{(1,17)} = 9.932$; $p < 0.05$) and medicated PD patients ($F_{(1,17)} = 5.770$; $p < 0.05$). Absolute (Fig. 3 B-C) and constant errors (data not shown) in direction and radial distance at peak velocity were similar between PD patients in the ON and OFF states and healthy controls. However, although PD patients and controls showed strikingly similar trends in elevation errors across sensory conditions, the hand position of PD patients was systematically higher than controls at peak velocity. As a result, they showed smaller absolute (Fig. 3D) and constant initial elevation errors (data not shown) than healthy controls across all sensory conditions. Accordingly, ANOVAs indicated significant main effects of group on absolute and constant initial elevation errors both for the comparison between healthy controls and PD patients in the OFF (absolute: $F_{(1,17)} = 8.376$; $p < 0.05$; signed: $F_{(1,17)} = 8.384$; $p < 0.05$) and ON state conditions (absolute: $F_{(1,17)} = 10.059$; $p < 0.05$; signed: $F_{(1,17)} = 10.077$; $p < 0.05$). This indicates that PD patients might have simplified the control of movements by using a segmented strategy, whereby they tended to raise their hand more quickly to the target's elevation during the acceleration phase of the movement before reaching out to the target's direction and distance during the deceleration phase.

----- Insert figure 3 approximately here -----

In summary, the analysis of initial kinematics indicates that PD patients used different reaching strategies than healthy controls in all four sensorimotor conditions.

Nevertheless, PD patients made greater 3D errors at movement endpoint than healthy controls only in the active and passive proprioceptive conditions. This suggests that the greater final 3D errors made by PD patients while aiming to proprioceptively-defined targets are not primarily explained by the different initial planning strategies used by the subjects, but instead may largely result from ineffective movement guidance during the deceleration phase of the movements.

Movement guidance efficiency

To assess the effectiveness of on-line movement control in the different sensorimotor conditions, we computed a movement guidance index. The movement guidance indices of controls were, on average, greater than those of PD patients in the ON and OFF states in all sensorimotor conditions (Fig. 4). This indicates that healthy controls compensated for a larger proportion of their initial 3D errors during the deceleration phase of the movements. Interestingly, however, the average differences between the movement guidance indices of controls and patients were small in the Full vision and No Arm vision conditions but much larger in the proprioceptive active and passive conditions. There was a significant main effect of group for both the comparison between healthy controls and non medicated ($F_{(1,17)} = 6.331$; $p < 0.05$) and medicated PD patients ($F_{(1,17)} = 13.538$; $p < 0.05$). A significant group by condition interaction was also found between medicated PD patients and healthy controls ($F_{(3,51)} = 2.988$; $p < 0.05$). Post hoc tests indicated that medicated PD patients were less efficient in guiding their movement in the proprioceptive active and passive conditions ($p < 0.05$).

----- Insert figure 4 approximately here -----

Furthermore, analysis of individual performance revealed that a number of PD patients both in the OFF and ON medicated states showed significantly smaller movement guidance indices than healthy controls in the proprioceptive conditions, i.e. they showed movement guidance indices outside the 2 S.D. boundaries of the mean movement index of the control subjects. Importantly, the majority of these patients showed normal movement guidance in the Full vision condition indicating that the deficits seen in the proprioceptive

conditions were not just a result of a general decline in motor performance. In the proprioceptive active conditions, 6 of 10 medicated patients showed a mean movement guidance index smaller than the 2 S.D. boundaries of the mean of the control subjects. Further, 4 of these 6 patients exhibited indices in the range of controls in the Full vision condition. Similarly, 5 of 10 non-medicated patients showed movement guidance indices smaller than the 2 S.D. boundaries of the mean of the control subjects in the proprioceptive active condition, and 4 of these 5 patients displayed indices in the range of controls in the Full vision condition.

In the proprioceptive passive condition, 5 medicated patients showed movement guidance indices smaller than the 2 S.D. boundaries of the mean of the control subjects. Further, 4 of these 5 subjects showed indices in the range of controls in the Full vision condition. Only 2 of 10 non-medicated patients showed movement guidance indices smaller than the 2 S.D. boundaries of the mean of the control subjects in the passive proprioceptive condition, but that is consistent with the higher intersubject variability in that condition. Further, these 2 patients displayed indices in the range of controls in the Full vision condition. Together, these results suggest that sensorimotor conditions differentially affected the efficiency of movement guidance of a number of non-medicated and medicated PD patients.

Effects of dopamine medication on movement accuracy and movement guidance

As reported previously (Mongeon et al. 2009), dopamine treatment had a significant beneficial effect on UPDRS motor scores ($t = 6.781$; $p < 0.05$). Despite this positive effect on clinical motor symptoms, PD patients showed an average degraded accuracy level in the proprioceptive conditions on a number of error measures relative to healthy controls (Fig. 2-3). Overall, however, the magnitude of absolute and constant errors in the OFF and ON medication states were statistically similar. Furthermore, medication did not generally reduce movement guidance indices. However, only one ANOVA reached significance. There was a main effect of medication ($F_{(1,9)} = 19.495$; $p < 0.05$) as well as a medication by condition interaction on final absolute direction errors ($F_{(3,27)} = 3.317$; $p < 0.05$). Post hoc

tests revealed that PD patients in the ON state made larger absolute errors of direction in both the proprioceptive active and passive conditions ($p < 0.05$).

Kinematics

No significant group differences in movement duration, time to peak velocity and magnitude of peak velocity were found between control subjects and PD patients in the OFF [movement duration: ($F_{(1,17)} = 0.120$; $p > 0.05$); time to peak velocity: ($F_{(1,17)} = 1.530$; $p > 0.05$); peak velocity: ($F_{(1,17)} = 0.125$; $p > 0.05$)] and ON states [movement duration: ($F_{(1,17)} = 0.704$; $p > 0.05$); time to peak velocity: ($F_{(1,17)} = 0.050$; $p > 0.05$); peak velocity: ($F_{(1,17)} = 1.490$; $p > 0.05$)] in all four sensorimotor conditions. Further, the medication state did not affect these movement parameters in the PD patients tested [movement duration: ($F_{(1,9)} = 0.785$; $p > 0.05$); time to peak velocity: ($F_{(1,9)} = 3.042$; $p > 0.05$); peak velocity: ($F_{(1,9)} = 2.895$; $p > 0.05$)]. Therefore, the observed significant difference in accuracy measures and movement guidance indices both between controls and PD patients in the OFF and ON medication states in all four experimental conditions evaluated in this study are unlikely explained by differences in these performance variables.

Discussion

Selective deficits in proprioceptively-based movement guidance in PD patients

We investigated how different sensorimotor conditions impact on movement planning processes and on-line movement guidance skills in PD. To this end, we compared the influence of four sensorimotor conditions on the final accuracy and initial kinematics of the reaching movements made by PD patients in the ON and OFF states. If the patterns of final errors are primarily determined by planning processes before the initiation of the movement, the initial kinematics of reaching movements should show similar trends across sensorimotor conditions and predict the pattern of final errors.

Consistent with our previous study (Mongeon et al. 2009), non-medicated and medicated PD patients showed a greater mean level of final 3D errors relative to healthy

controls when the only available sensory information about target and hand position came from proprioception, but this difference reached significance only for patients when on medication. The initial 3D errors of PD patients and control subjects showed very different trends across sensorimotor conditions than final 3D errors. Notably, PD patients showed fairly similar initial 3D errors in the Full vision and passive proprioceptive conditions, the two conditions that displayed the greatest difference in final 3D errors. Furthermore, in striking contrast to final 3D errors, PD patients in the OFF and ON medicated states displayed significantly smaller 3D initial errors than controls in all four sensory conditions. Analysis of component errors along the 3D axes revealed that PD patients made smaller elevation errors in all sensorimotor conditions. This indicates that PD patients adopted a decomposition strategy, whereby they tended to raise their hand more quickly to the target's elevation during the acceleration phase of the movement before reaching out to the target's direction and distance during the deceleration phase.

Since this initial strategy was used in all four sensorimotor conditions and the pattern of final and initial spatial errors were markedly different both between sensorimotor conditions and between groups, we suggest that the greater final 3D errors made by PD patients while aiming to proprioceptively-defined targets largely resulted from ineffective movement guidance during the deceleration phase of the movements. This is supported by the analysis of the efficiency of movement guidance which revealed smaller mean levels of movement guidance indices in PD patients in the OFF and ON states than healthy controls, particularly in the proprioceptive conditions. Moreover, evaluation of individual performance revealed that the majority of non-medicated and medicated PD patients that showed significantly reduced movement guidance indices in the proprioceptive conditions displayed indices in the range of controls in the Full vision condition. Together, our findings indicate that PD patients may have selective deficits in proprioceptively-based on-line movement guidance, rather than a generalized impairment in on-line movement control.

The few studies that examined the on-line movement guidance capabilities of BG-damaged patients have yielded divergent results (Liu et al. 1999; Smith et al. 2000; Desmurget et al. 2004; Tunik et al. 2007). This diversity of results suggested that the ability

of BG-damaged patients to control movements in real time may depend on the circumstances under which movements are performed. Of particular interest, two previous studies indicated that when BG-damaged patients are required to adjust their arm movements in the face of initial proprioceptive errors introduced by a mechanical force perturbation applied either at the hand or at the trunk, they exhibited a markedly impaired ability in producing smooth and efficient on-line movement corrections, suggesting that damage to BG circuits produces deficient on-line movement guidance (Smith et al. 2000; Tunik et al. 2004). However, a number of other findings are inconsistent with this view (Liu et al. 1999; Desmurget et al. 2004). For instance, Desmurget and colleagues (2004) assessed the on-line control of reaching movements on the basis of visual information of target position by displacing the goal-target unexpectedly at the beginning of the movement. They showed that PD patients were able to produce rapid and smooth corrections of their ongoing hand trajectories to accurately reach the displaced target. It was suggested that PD patients are not impaired in smoothly modulating the ongoing motor command to correct for small unperceived initial visual errors. These results are consistent with those of several earlier studies reporting that PD patients can perform accurate goal-directed arm movements when the target and hand are visible during the movements (Cooke et al. 1978; Klockgether, 1994; Klockgether et al., 1995; Adamovich et al. 2001). Furthermore, the idea that visually-based on-line movement control is largely spared in PD patients is strongly supported by evidence from studies indicating that PD patients performed equally well as healthy subjects when tracking a visual target (Bloxham et al. 1984; Day et al. 1984; Liu et al. 1999). Our finding that PD patients and healthy controls showed fairly similar movement guidance indices while aiming to visually-defined targets both in the Full vision and the No Arm vision conditions is consistent with these prior studies indicating that visually-based movement guidance is preserved in PD.

A growing body of research demonstrates that PD patients have deficient proprioceptive processing (Klockgether et al. 1995; Demirci et al. 1997; Zia and Cody, 2000; O'Suilleabhain et al. 2001; Maschke et al. 2003; Contreras-Vidal and Gold, 2004; Mongeon et al. 2009). Indeed, our own and other previous studies indicated that medicated and non-medicated PD patients displayed significant impairments in dynamic proprioceptive sense (O'Suilleabhain et al. 2001; Contreras-Vidal and Gold, 2004; Konczak

et al. 2007; Mongeon et al. 2009). Of particular relevance, one study reported defective temporal discrimination of proprioceptive inputs in PD patients, a critical aspect of dynamic proprioception (Fiorio et al. 2007). Hence, recent evidence suggests that on-line error correction mechanisms can occur even when proprioception is the sole source of sensory information guiding the movements (Gosselin-Kessiby et al. 2008, 2009). Given that damage to BG was found to impair the ability to correct for mechanical perturbations which produce unexpected proprioceptive errors, we hypothesized that PD patients are more strongly impaired when on-line movement guidance highly depends on proprioceptive processing. Our results showing reduced movement guidance efficiency when PD patients aimed at proprioceptively-defined targets, but relatively preserved movement guidance when they aimed at visually-defined targets, are in general agreement with this hypothesis. Indeed, our findings support and reconcile previous contradictory results reported in the literature about the ability of BG-damaged patients in producing efficient on-line movement adjustments. Together, these findings are consistent with the view that visually-based and proprioceptively-based on-line movement guidance involves distinct neural substrates. Furthermore, the results suggest that BG might selectively contribute to proprioceptive dependent on-line movement control.

Proprioceptively-based on-line movement guidance and cortico-striatal circuits

The analysis of variance applied on movement guidance indices of PD patients ON state and healthy controls revealed both a main effect of group as well as a group by sensory condition interaction. This indicated that the efficiency of movement guidance of medicated patients was reduced in the proprioceptive conditions. This trend was also clear in the same patients OFF state, but not quite as strong (Fig. 4). There was no significant interaction between group and sensory conditions, possibly because of a high degree of variability in the rate of dopamine depletion after cessation of medication in different subjects. Although this finding appears to contradict the hypothesis of impaired on-line movement correction in PD, it should be noted, however, that in the single study that reported impaired on-line control in PD, patients were tested in a more challenging condition, i.e. a trunk perturbation which likely imposed larger proprioceptive errors compared to our study of natural unperturbed movements aimed at proprioceptive targets.

Furthermore, patients in that study were more advanced in their disease state with mean UPDRS motor scores of 27.9 (Tunik et al. 2007). PD patients tested in our study showed a substantially lower average mean OFF state motor score of 18.5 points. Nevertheless, the analysis of individual performance revealed that an appreciable number of mild to moderate non-medicated PD patients showed significantly reduced movement guidance indices relative to healthy controls in the proprioceptive conditions (smaller than the 2 S.D. boundaries of the mean of controls). This finding suggests that in these patients, defective movement guidance is attributed to impaired BG function.

A number of recent neurophysiological findings are consistent with the hypothesis of BG having a significant contribution in on-line movement controls. For instance, neurophysiological recordings demonstrated that single-unit activity in the globus pallidus (GPi) of normal monkeys performing an aiming task was modulated as a function of corrective submovements occurring during movement execution (Roy et al. 2008). Additionally, one neuroimaging study in human used a similar target capture task in the presence of unpredictable viscous loads and reported a correlation between putamen activity and the number of corrective submovements per trial (Tunik et al. 2009). Furthermore, an elegant recent study investigated whether activity in the human BG was similarly modulated by submovements in the face of imposed visual or proprioceptive errors (Grafton and Tunik, 2011). They found that activity in the internal segment of the GPi and subthalamic nucleus was strongly associated with the number of submovements only when a viscous load introduced proprioceptive errors, but not when a change in target size introduced visual errors which required visually guided on-line control. The authors concluded that the BG are selectively involved in submovement formation in the face of proprioceptive loads. Although we did not perturb force control nor did we assess submovements in this study, our observation that some PD patients in the OFF state showed reduced movement guidance indices only in the proprioceptive conditions is in general agreement with these neurophysiological findings. Future behavioural studies varying task demands and the availability of visual and proprioceptive inputs are needed to extend our understanding of the conditions under which BG are involved in on-line movement control.

As reported in our previous study (Mongeon et al. 2009), dopaminergic medication substantially improved the UPDRS motor score of all subjects, but reduced the average level of reaching accuracy of PD patients only when proprioception was the sole source of sensory information guiding the movements. The observation that dopaminergic medication did not restore proprioceptively-based on-line movement control in the present study, but instead tended to further degrade performance, suggests that dopaminergic dysfunction within the BG is not solely responsible for these deficits and that other structures of the cortico-striatal circuitry might also play a role (Jacobs and Horak 2006; Tunik et al. 2007; Mongeon et al. 2009).

The supplementary motor area (SMA) might be a major contributor to on-line proprioceptive guidance. SMA is a major target of BG outflow (Haslinger et al. 2001; Akkal et al. 2007) and has been found to participate in the precise processing of proprioceptive inputs, in temporal discrimination of proprioceptive signals (Fiorio et al. 2007) as well as in the guidance of internally generated movements (Eckert et al. 2006). Many studies demonstrated that parietal premotor cortices and cerebellum are involved in visually-based on-line movement guidance during reaching movements (Desmurget et al. 1999, 2001; Diedrichsen et al. 2005). The BG-parietal circuits might contribute to proprioceptively-based movement guidance (Clower et al. 2005). Evidence showing that vision is not necessary for the activation of posterior parietal cortex during proprioceptively guided hand movements is consistent with this view (Fiehler et al. 2009).

Acknowledgements

We thank all participants for their patience during the data-collection sessions. We also thank M. Beaulieu for writing the software for data analysis and J. Kalaska for reading a previous version of this manuscript. This work was supported by an operating grant from the Society Parkinson Canada and a salary award from the FRSQ (JM).

Footnotes

Footnote 1. Eleven PD patients and ten healthy controls participated in our previous study (Mongeon et al. 2009). 1 PD patient and 1 healthy subject were excluded from the

present study because a number of missing diodes prevented a precise determination of the position at which peak velocity occurred.

- Adamovich SV, Berkinblit MB, Hening W, Sage J, Poizner H (2001) The interaction of visual and proprioceptive inputs in pointing to actual and remembered targets in Parkinson's disease. *Neuroscience* 104:1027-1041
- Akkal D, Dum RP, Strick PL (2007) Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output. *J Neurosci* 27:10659-10673
- Bloxham CA, Mindel TA, Frith CD (1984) Initiation and execution of predictable and unpredictable movements in Parkinson's disease. *Brain* 107 (Pt 2):371-384
- Cisek P, Kalaska JF (2010) Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annu. Rev. Neurosci.* 33:269-298
- Clower DM, Dum RP, Strick PL (2005) Basal ganglia and cerebellar inputs to 'AIP'. *Cereb. Cortex* 15:913-920
- Contreras-Vidal JL (1999) The gating functions of the basal ganglia in movement control. *Prog. Brain Res.* 121:261-276
- Contreras-Vidal JL, Gold DR (2004) Dynamic estimation of hand position is abnormal in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 10:501-506
- Cooke JD, Brown JD, Brooks VB (1978) Increased dependence on visual information for movement control in patients with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 5:413-415
- Day BL, Dick JP, Marsden CD (1984) Patients with Parkinson's disease can employ a predictive motor strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 47:1299-1306
- Demirci M, Grill S, McShane L (1997) A mismatch between kinesthetic and visual perception in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 41:781-788
- Desmurget M, Epstein CM, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST (1999) Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nat. Neurosci.* 2:563-567
- Desmurget M, Gréa H, Grethe JS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST (2001) Functional anatomy of nonvisual feedback loops during reaching: a positron emission

tomography study. *J Neurosci* 21:2919-2928

Desmurget M, Gaveau V, Vindras P, Turner RS, Broussolle E, Thobois S (2004) On-line motor control in patients with Parkinson's disease. *Brain* 127:1755-1773

Desmurget M, Grafton S (2000) Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 4:423-431

Diedrichsen J, Hashambhoy Y, Rane T, Shadmehr R (2005) Neural correlates of reach errors. *J Neurosci* 25:9919-9931

Eckert T, Peschel T, Heinze H, Rotte M (2006) Increased pre-SMA activation in early PD patients during simple self-initiated hand movements. *J Neurol* 253:199-207

Elliott D, Hansen S, Grierson LEM, Lyons J, Bennett SJ, Hayes SJ (2010) Goal-directed aiming: two components but multiple processes. *Psychol Bull* 136:1023-1044

Fahn S, Elton RL (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: *Recent developments in Parkinson's disease* (Fahn S, Marsden C, Calne D, Goldstein M, eds), pp 293–304. New York: Macmillan.

Fiehler K, Burke M, Bien S, Röder B, Rösler F (2009) The human dorsal action control system develops in the absence of vision. *Cereb. Cortex* 19:1-12

Fiorio M, Stanzani C, Rothwell JC, Bhatia KP, Moretto G, Fiaschi A, Tinazzi M (2007) Defective temporal discrimination of passive movements in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 417:312-315

Flash T, Inzelberg R, Schechtman E, Korczyn AD (1992) Kinematic analysis of upper limb trajectories in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 118:215-226

Flowers KA (1976) Visual "closed-loop" and "open-loop" characteristics of voluntary movement in patients with Parkinsonism and intention tremor. *Brain* 99:269-310

Ghilardi MF, Alberoni M, Rossi M, Franceschi M, Mariani C, Fazio F (2000) Visual feedback has differential effects on reaching movements in Parkinson's and Alzheimer's

disease. *Brain Res.* 876:112-123

Glover S (2004) Separate visual representations in the planning and control of action. *Behav Brain Sci* 27:3-24; discussion 24-78

Gosselin-Kessiby N, Messier J, Kalaska JF (2008) Evidence for automatic on-line adjustments of hand orientation during natural reaching movements to stationary targets. *J Neurophysiol* 99:1653-1671

Gosselin-Kessiby N, Kalaska JF, Messier J (2009) Evidence for a proprioception-based rapid on-line error correction mechanism for hand orientation during reaching movements in blind subjects. *J Neurosci* 29:3485-3496

Grafton ST, Tunik E (2011) Human basal ganglia and the dynamic control of force during on-line corrections. *J Neurosci* 31:1600-1605

Graziano MS, Gross CG (1993) A bimodal map of space: somatosensory receptive fields in the macaque putamen with corresponding visual receptive fields. *Exp Brain Res* 97:96-109

Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO (2001) Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 124:558-570

Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442

Houk JC, Wise SP (1995) Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cereb. Cortex* 5:95-110

Jacobs JV, Horak FB (2006) Abnormal proprioceptive-motor integration contributes to hypometric postural responses of subjects with Parkinson's disease. *Neuroscience* 141:999-1009

Khan MA, Franks IM, Elliott D, Lawrence GP, Chua R, Bernier P, Hansen S, Weeks DJ (2006) Inferring on-line and offline processing of visual feedback in target-directed

movements from kinematic data. *Neurosci Biobehav Rev* 30:1106-1121

Klockgether T (1994) Visual control of arm movement in Parkinson's disease. *Mov Disord* 9(1):48-56

Klockgether T, Borutta M, Rapp H, Spieker S, Dichgans J (1995) A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 10:460-465

Konczak J, Krawczewski K, Tuite P, Maschke M (2007) The perception of passive motion in Parkinson's disease. *J Neurol* 254:655-663

Liu X, Tubbesing SA, Aziz TZ, Miall RC, Stein JF (1999) Effects of visual feedback on manual tracking and action tremor in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 129:477-481

Maschke M, Gomez CM, Tuite PJ, Konczak J (2003) Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain* 126:2312-2322

Messier J, Kalaska JF (1999) Comparison of variability of initial kinematics and endpoints of reaching movements. *Exp Brain Res* 125:139-152

Mongeon D, Blanchet P, Messier J (2009) Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing. *Neuroscience* 158:426-440

Nagy A, Eöördegh G, Paróczy Z, Márkus Z, Benedek G (2006) Multisensory integration in the basal ganglia. *Eur J Neurosci* 24:917-924

O'Suilleabhain P, Bullard J, Dewey RB (2001) Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 71:607-610

Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113

Roy SA, Tunik E, Bastianen C, Fishbach A, Grafton ST, Houk JC (2008) Firing patterns of GPi neurons associated with primary movements and corrective submovements. *Soc Neurosci Abstr* 34:378.9.

Smith MA, Brandt J, Shadmehr R (2000) Motor disorder in Huntington's disease begins as

a dysfunction in error feedback control. *Nature* 403:544-549

Tunik E, Feldman AG, Poizner H (2007) Dopamine replacement therapy does not restore the ability of Parkinsonian patients to make rapid adjustments in motor strategies according to changing sensorimotor contexts. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13:425-433

Tunik E, Houk JC, Grafton ST (2009) Basal ganglia contribution to the initiation of corrective submovements. *Neuroimage* 47:1757-1766

Wolpert DM, Ghahramani Z (2000) Computational principles of movement neuroscience. *Nat. Neurosci.* 3 Suppl:1212-1217

Zia S, Cody F (2000) Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Ann. Neurol* 47: 218-228

Figure legend

Figure 1

Schematic representation of the experimental setup. The subjects sat in a chair in front of a cubic Plexiglas® task panel positioned slightly above the waist. The subject's hand is in the instructed start position. Four targets were presented in two planes in space using movable cylindrical sticks fixed in the panel (T1-T4). The subjects wore a blindfold in the proprioceptive and active passive conditions.

Figure 2

Mean 3D absolute (A), absolute directional (B), absolute radial distance (C) and absolute elevation **final** error (D) of healthy controls, PD patients in the OFF and ON states for movements performed in the full vision, no arm vision, proprioceptive active and passive conditions across all targets. Error bars represent the standard error of the mean.

Figure 3

Mean 3D absolute (A), absolute directional (B), absolute radial distance (C) and absolute elevation **initial** error (D) of healthy controls, PD patients in the OFF and ON states for movements performed in the full vision, no arm vision, proprioceptive active and passive conditions across all targets. Error bars represent the standard error of the mean.

Figure 4

Mean movement guidance efficiency indexes of healthy controls, PD patients in the OFF and ON states for movements performed in the full vision, no arm vision, proprioceptive active and passive conditions across all targets. Error bars represent the standard error of the mean.

Table 1 Clinical features of patients with Parkinson's disease

Subject	Sex	Age	Most affected side	UPDRS motor score		H & Y Stage	PD duration (years)	Rest Tremor (tested limb)		UPDRS tested limb upper body subscore ^b		Medication ^a
				OFF	ON			OFF	ON	OFF	ON	
PD1	M	61	Right	14	6	2	5	0	0	7	3	LevSR, Pr
PD2	M	75	Right	19	11	2	8	3	2	9	5	LevB, Ent, Pr
PD3	M	68	Right	20	6	2	4	0	0	8	2	Lev, Pr
PD4	M	70	Left	12	9	2	7	0	0	1	1	Lev, Pr
PD5	F	73	Right	20	8	2	8	1	1	7	4	Lev, LevSR, Rop
PD6	M	66	Right	15	10	2	6	1	1	8	6	Lev, Ent, Pr
PD7	M	60	Equal	25	8	3	17	2	2	9	4	Lev, LevSR, Pr, Sel, Am
PD8	M	75	Right	17	9	2	8	0	0	5	3	LevSR
PD9	F	48	Right	19	2	3	12	0	0	6	1	Lev, LevSR, Ent, Pr, Am, Ras
PD10	M	60	Left	24	9	3	5	0	0	4	2	Lev, Rop
Mean	----	65.6	-----	18.5	7.8	2.3	8.0	0.7	0.6	6.4	3.1	-----

^a Medication codes: LevSR: Levodopa/Carbidopa sustained release, LevB: Levodopa/benserazide (regular formulation), Lev: Levodopa/Carbidopa (regular formulation),

Pr: Pramipexole, Sel: Selegiline, Ent: Entacapone, Ras: Rasagiline, Rop: Ropinirole, Am: Amantadine; ^b Subscore corresponding to item 20 to 25 of the UPDRS. Only tested upper limb scores of items 20 and 22 are considered.

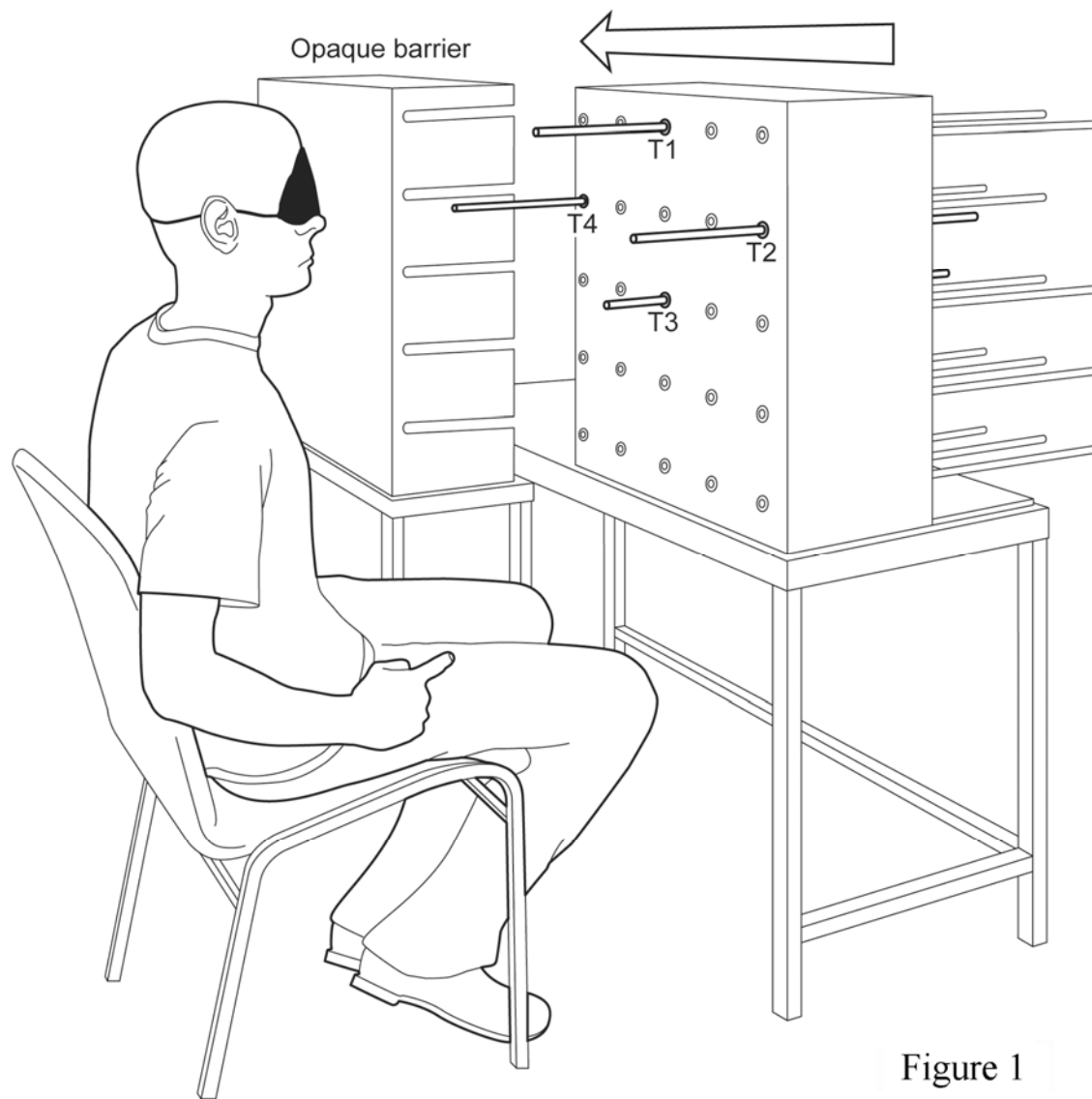


Figure 1

Final errors

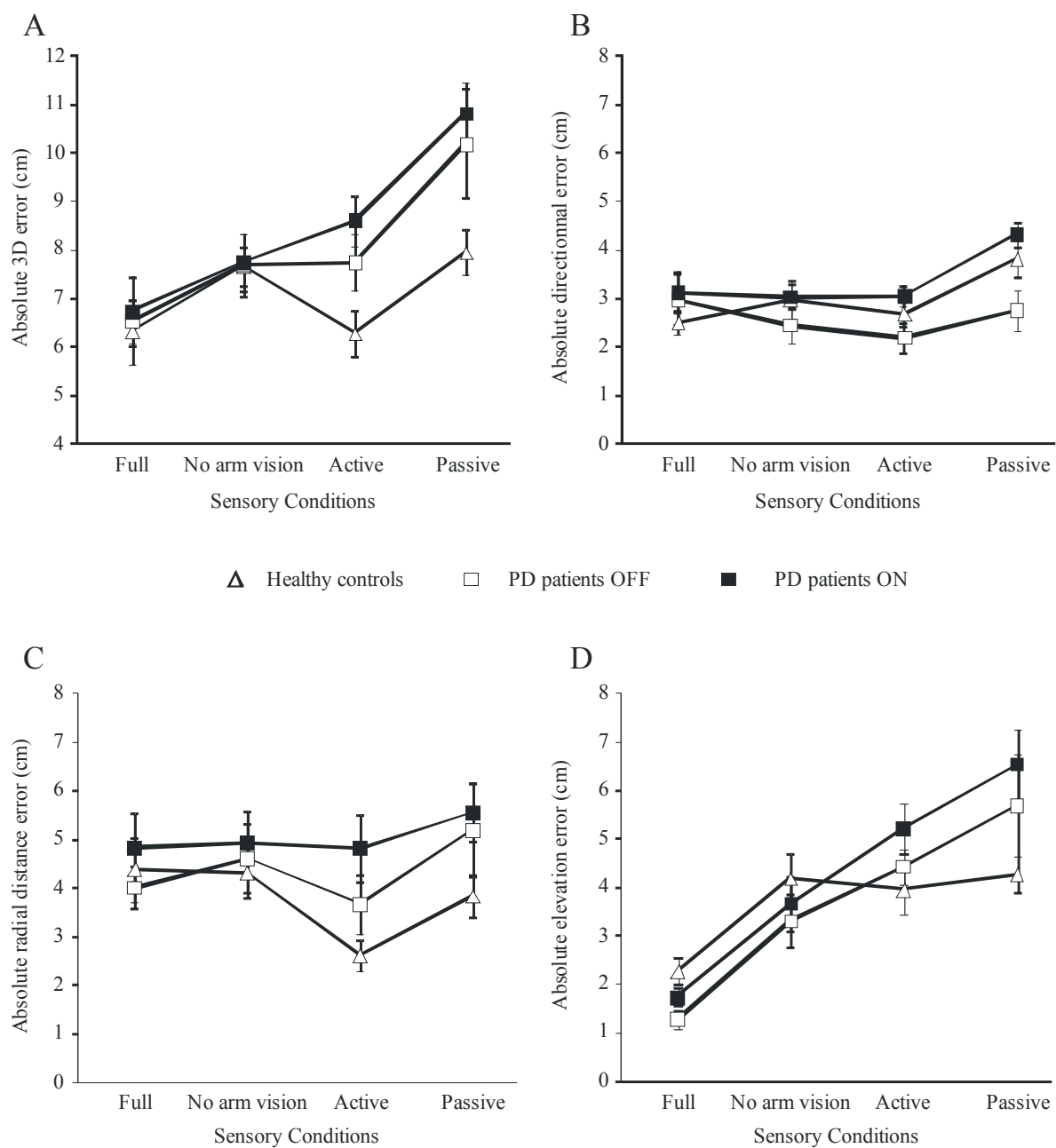


Figure 2

Initial errors

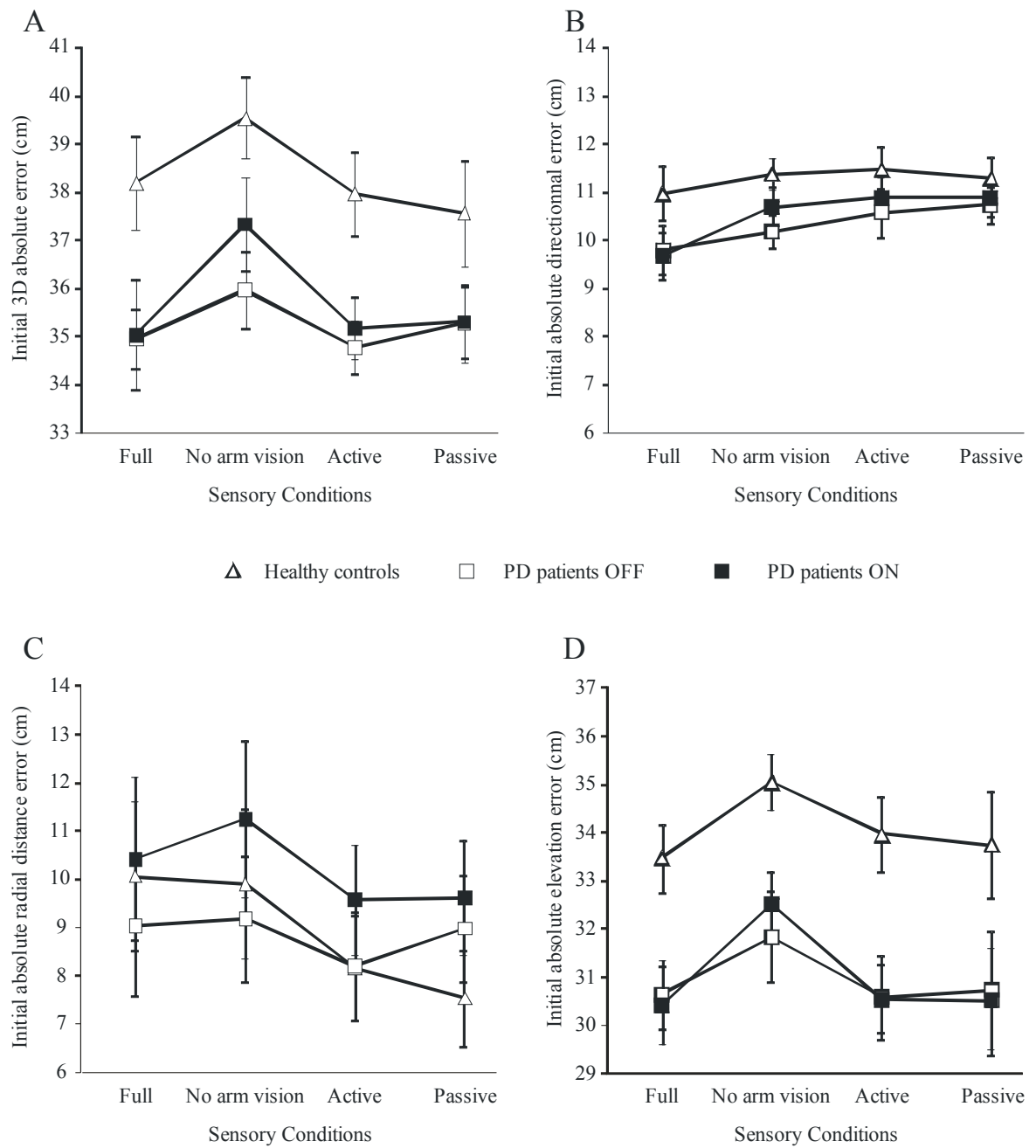


Figure 3

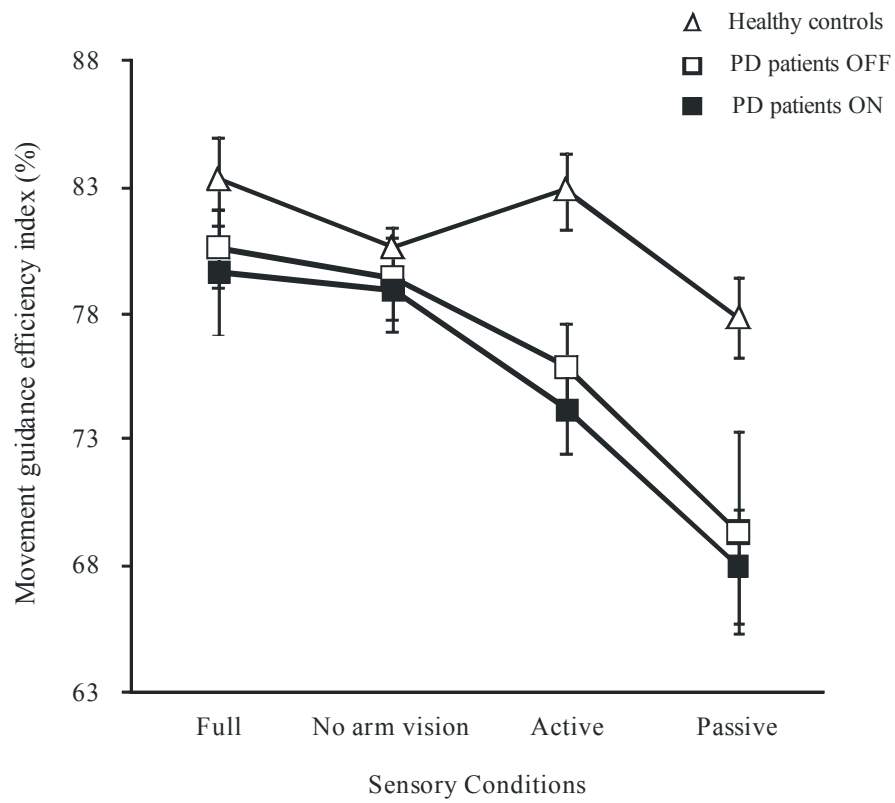


Figure 4

Chapitre 4 : article 3

Impact of Parkinson's disease and dopamine medication
on explicit and implicit visuomotor learning

Mongeon, David^{1,4} Blanchet, Pierre^{2,3}, Messier, Julie^{1, 4}

Départements de Kinésiologie¹ et de Stomatologie²,
Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³ Services de neurologie du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴ Institut universitaire de gériatrie de Montréal
Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Address for correspondence:
Julie Messier
Université de Montréal
Département de kinésiologie
2100, boul. Édouard-Montpetit
bureau 8225
Montreal QC H3T 1J4
CANADA

Soumis dans la revue *Learning and memory* (2012)

Abstract (336 words)

The capacity to learn new visuomotor associations is fundamental to adaptive motor behavior. Evidence suggests visuomotor learning deficits in Parkinson's disease. However, the exact nature of these deficits and the ability of dopamine medication to improve them are under-explored. Here, we investigated whether Parkinson's disease patients have a generalized impairment in adaptation learning or selective deficits in visuomotor learning tasks primarily involving lower-level implicit or higher-level explicit adaptation learning processes. Visuomotor adaptation skills of non-medicated and medicated patients were assessed in two reaching tasks in which the size of visuospatial errors experienced during learning was manipulated using a novel three-dimensional virtual reality environment. In both tasks, participants were exposed to a three-dimensional visuomotor perturbation that shifted the position of the virtual hand trajectory feedback diagonally, thereby requiring adaptation along the horizontal, sagittal and vertical dimensions. In the explicit task, the visuomotor perturbation was applied suddenly resulting in large consciously detected initial spatial errors, whereas in the implicit task, the visuomotor perturbation was gradually introduced in small undetectable steps such that subjects never experienced large movement errors. A striking finding of this study was that Parkinson's disease patients in non-medicated and medicated conditions displayed slower learning rates and smaller adaptation magnitudes than healthy subjects in the explicit task, but performance similar to healthy controls in the implicit task. Also, non-medicated patients showed an average reduced deadadaptation relative to healthy controls when exposed to the large errors produced by the sudden removal of the perturbation in both the explicit and implicit tasks. Although dopaminergic medication consistently improved motor signs, it produced a variable impact on explicit learning and deadadaptation and unexpectedly worsened performance in some patients. Considered together, these results indicate that Parkinson's disease selectively impairs higher-level explicit adaptation learning processes required to compensate for large consciously detected visuospatial errors. This finding suggests that basal ganglia-related circuits are important neural structures for adaptation to sudden visuomotor perturbations requiring awareness and high-cost action selection. Dopaminergic treatment may selectively compromise explicit visuomotor learning for reasons that remain to be elucidated.

Keywords: Visuomotor learning, 3D reaching movements, virtual reality, basal ganglia, dopaminergic circuits.

Introduction (*Total number of words in the text = 7957*)

Our capacity for motor learning allows us to flexibly adapt movements to an ever-changing environment. The basal ganglia (BG) are a major site for adaptive plasticity (Pisani et al. 2005; Kreitzer and Malenka 2008). In Parkinson's disease (PD), the functioning of the whole BG network is strongly impaired due to the loss of dopaminergic neurons. If BG circuits are a fundamental neural system supporting movement adaptation, then BG dysfunction as in PD should affect adaptation learning. Psychophysical studies that tested the adaptation learning capabilities of patients with BG damage have yielded highly discordant results (Stern et al. 1988; Fucetola and Smith 1997; Krebs et al. 2001; Teulings et al. 2002; Contreras-Vidal and Buch 2003; Fernandez-Ruiz et al. 2003). Of particular interest, one study tested the motor adaption skills of PD patients using a multistage force field learning task (Krebs et al. 2001). Subjects were required to adapt to two opposite force fields presented in quick succession while reaching to visual targets with a robotic arm. PD subjects were more strongly impaired when they had to reverse the direction of the learned forces to successfully perform the task in the second field (reversal learning). Similar patterns of results were found using a multistage visuomotor learning task performed in a three-dimensional virtual reality environment: PD patients were more profoundly impaired when confronted with the second, reversed visuomotor dissociation (Messier et al. 2007). These results might reflect the selective difficulty of PD patients in remapping newly learned sensorimotor associations, i.e. to switch context (Krakauer et al. 2004; Monchi et al. 2004). An alternative and non-exclusive hypothesis is that PD patients are more strongly impaired when learning the second, opposite visuomotor mapping or force field because it introduced a double-sized error signal, i.e. an initial perturbation twice as large as the one experienced during initial learning. It has been recently suggested that distinct learning mechanisms operate during motor adaptation and treat small and large spatial errors differently (Kagerer et al. 1997; Robertson and Miall 1999; Contreras-Vidal and Buch 2003; Malfait and Ostry 2004). Large consciously-detected visuospatial errors would involve the utilization of explicit corrective strategies, whereas small spatial errors, often not consciously perceived, may use implicit automatic corrective mechanisms. Therefore, an interesting question is whether the size of visuospatial errors experienced during learning has a critical impact on motor adaptation skills of PD patients.

Very little is known about the impact of dopaminergic medication on motor learning mechanisms. Two studies evaluated explicit motor sequence learning and found reduced motor learning in medicated PD patients (Ghilardi et al. 2007; Kwak et al. 2010). It was proposed that dopaminergic medication either does not restore or actually impair the specific BG functions that contribute to the cognitive processes required to learn new motor sequences. Another report indicated a beneficial effect of dopamine therapy on a mirror drawing adaptation task performed in two-dimensional space (Paquet et al. 2008). The amount of cognitive/strategic processing greatly varies across movement adaptation protocols. Given that medication degrades performance in explicit motor sequence learning as well as in several cognitive tasks (Cools 2006), it remains unclear whether dopaminergic medication produces a general positive effect on adaptation learning. Furthermore, motor adaptation during natural unconstrained movements within three-dimensional space requires compensation for gravitational forces which greatly depends on proprioceptive processing. Since proprioception is often impaired in medicated PD patients (O'Suilleabhain et al. 2001; Mongeon et al. 2009), it is undetermined whether dopamine therapy improves motor adaptation skills of PD patients during natural three-dimensional movements similar to those performed in everyday motor activities.

The present study was designed to evaluate whether PD patients have selective deficits in motor learning tasks primarily involving lower-level implicit or higher-level explicit adaptation processes involving awareness and cognitive strategies. We assessed the visuomotor adaptation skills of PD patients in two tasks in which the size of visuospatial errors experienced during learning was manipulated using a three-dimensional virtual environment. In the explicit task, the visuomotor perturbation was applied suddenly resulting in large initial spatial errors, whereas in the implicit task, the visuomotor perturbation was gradually introduced such that subjects never experienced large movement errors. Furthermore, to assess the action of dopaminergic medication on adaptation learning, PD patients were tested twice, in the ON and OFF medication states. To our knowledge, there is no information in the literature about the effect of dopaminergic medication on the ability to adapt movements to novel sensorimotor contexts having different demands on implicit and explicit adaptation learning mechanisms.

Methods

Subjects

Thirteen individuals with PD (mean age= 65.5; range 49-76 years) and 10 neurologically healthy age-comparable controls (mean age= 65.4; range 50-75 years) participated voluntarily in this study. There was no significant difference in age between healthy controls and PD patients ($t= 0.018$; $p>0.05$). All subjects were right-handed individuals and had normal or corrected-to-normal vision. Handedness was assessed using the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Neuropsychological evaluations confirmed that PD patients were non-depressed and non-demented (assessed with the Beck Depression Inventory and the Mini-Mental State Examination, respectively). All PD subjects were treated with levodopa and other co-medications (see Table 1).

----- Insert Table 1 approximately here -----

To assess the impact of dopaminergic medication on visuomotor learning, each PD patient was tested during two morning sessions 1 week apart, in the practically defined OFF state, i.e. at least 12 h after the last intake of medication, and in the ON state, 1-2 h after taking the first dose of antiparkinsonian medication of the day. The order of ON and OFF sessions was counterbalanced across patients. Immediately prior to each session, PD patients were evaluated by a movement disorders specialist (P.B.) and were found to have mild to moderate PD (Hoehn and Yahr Stages II and III) and showed motor scores ranging between 5 and 33 points in the OFF state (mean of 16.3) and between 2 and 21 points in the ON state (mean of 7.6) on the original Unified Parkinson's Disease Rating Scale-section III (UPDRS, Fahn and Elton, 1987) (Table 1).

The Université de Montréal Human Research Ethics Committee approved the experimental protocol. Participants were not informed about the specific purposes of the study and no information was provided about the specific nature of the visuomotor perturbation applied in the VR world.

General experimental procedure

Figure 1 shows the experimental setup. Subjects sat in the dark in front of the virtual reality system (VR). Specialized software (IST, inc.) was used to present subjects with a VR visual scene, to calibrate the VR world and to monitor arm movements using an Optotrak Certus motion capture system (NDI, inc). To view the VR three-dimensional scene, the subjects wore stereoscopic glasses (Crystal Eyez, Stereo-graphic inc.). Before each session, the glasses were calibrated so that the participants had both a coherent stereo visual input and a view of the virtual world that was continually adjusted to their head movements throughout the experimental session. This was achieved by the initial measurement of the subject's inter-pupillary distance and viewpoint (point directly between the two eyes) as well as the continuous recording of signals from four infrared-emitting diodes (IREDs) fixed on the stereoscopic glasses. Finally, the hand's position was monitored by signals from a IRED positioned on the right index fingertip.

----- Insert Figure 1 approximately here -----

To familiarize the subject with the procedure, reaching movements were performed in the VR world at the start of the experiment, until subjects demonstrated a clear understanding of the task. The majority of subjects only required 5 to 10 trials. The start position of each movement was indicated with a piece of sandpaper (1.5 cm²) placed on the thigh of participants, 10 cm from the hip. For the first trial, a target (1,4 cm green sphere) was presented for 2 s in the VR scene. Immediately after, a verbal command from the experimenter instructed subjects to reach out to the remembered target location. Subjects were instructed to hold their final hand position at the estimated target location for 1 s before returning their hand to the initial position. There was no instruction to initiate responses rapidly, which might have influenced reaction time. Subjects were encouraged to make straight and uncorrected reaching movements at natural speed with their right index extended to place their index fingertip at the memorized target location as accurately as possible.

During these familiarization trials, movements were executed in the absence of any perturbation and without visual feedback during the movement. However, a 3D reconstruction of the subject's hand trajectory was presented for 2 s in the VR scene along with the target after each movement. The target was presented as a virtual three-dimensional green sphere and the hand trajectory appeared as a series of white dots (10/s) with a red sphere (1 cm) indicating the reaching endpoint. Subjects were then asked to adjust the following reach to minimize their spatial error, i.e. to reduce the distance between the red and the green spheres along the horizontal, sagittal and vertical axes. For all subsequent trials, in contrast to the first trial, the visual target was not presented alone in the VR scene before the movement. Participants relied only on the visual feedback (trajectory and target) shown after each trial to improve their accuracy level.

Participants were tested in two different adaptation tasks that varied the size of spatial errors made during movement adaptation. In both tasks, the experiment began with a “baseline” phase during which participants performed twenty reaching movements to a target in absence of any perturbations as in the familiarization trials. In the “learning” phase, subjects were required to adapt their movements to a three-dimensional visuomotor perturbation.

In the explicit task, the visuomotor perturbation was applied suddenly (at full scale starting from trial 1). Participants performed twenty-five trials while exposed to a visuomotor perturbation that shifted the hand trajectory used for movement feedback 12 cm to the left (or right), 12 cm further and 12 cm higher than the veridical feedback provided in the baseline phase (3D displacement of hand trajectory = 20.8 cm). Subjects were thus required to adjust their movements along the horizontal, sagittal and vertical axes to accurately reach the target. This perturbation forced subjects to learn new associations between their hand trajectory feedback presented in the VR scene and the actual displacement of their hand, sensed using proprioception only since no vision of the arm was given during the movement.

In the implicit task, the visuomotor perturbation was applied gradually in small steps such that subjects never experienced large movement errors (increasing in small

undetectable steps over many trials). The perturbation was applied over the course of six blocks of 10 trials (60 training trials). The perturbation shifted the hand trajectory feedback 1.3 cm to the left (or right), 1.3 cm further and 1.3 cm higher than the veridical feedback at the beginning of each block such that the trajectory was displaced by 7.8 cm along each spatial axis at the end of the learning phase (3D displacement of hand trajectory = 13.5 cm).

In both tasks, the learning phase was followed by a “de-adaptation” phase during which participants performed ten movements in the unperturbed VR world, i.e. with veridical visual feedback of their hand displacement as in baseline.

The main objective that led to the choice of the parameters of the visuomotor perturbations was to provide two tasks that engage primarily either explicit or implicit adaptation learning mechanisms. In the explicit task, we applied a large visuomotor perturbation to insure that the resulting initial spatial error will be large and consciously detected, thereby encouraging subjects to utilize cognitive explicit strategies to adapt their movements. By contrast, in the implicit task, the gradual perturbation and resulting small spatial errors must remain undetected over the course of the learning to engage primarily implicit adaptive processes. The size and time course of the gradual perturbation was based on a series of pilot experiments in young controls that showed that total 3D perturbations larger than 13.5 cm markedly increases the chances that subjects reported the presence of the perturbation during the course of adaptation.

The subjects were tested in the explicit and implicit tasks the same day. A 15-20 min pause was allowed between each task. The explicit task lasted approximately 15 min, whereas the implicit task lasted 25 min. To control for the possible effects of fatigue and/or carryover from one task to another, both the order of the tasks and the side of the target location (horizontal position relative to midline) were counterbalanced across subjects. Furthermore, the side of the target was changed between tasks for each subject. Therefore, the spatial region in which subjects pointed to compensate the visuomotor perturbation was different between the explicit and implicit tasks. Subjects aiming at the target located to the right of their midline (8 cm, 43 cm, -20 cm) started on their left thigh, whereas subjects

aiming at the target to the left of their midline (-8 cm, 43 cm, -20 cm), started on their right thigh.

Kinematic recording and data analysis

The 3D spatial coordinates of the IRED placed on the right index fingertip was sampled at a rate of 200 Hz using a motion analysis system (2 Optotrak® CertusT, Northern Digital, Inc., Waterloo, Ontario, Canada). The time series of IRED coordinates were then digitally low-pass filtered using a second order Butterworth filter with a cut-off frequency of 8 Hz. Customized analysis software (Matlab®, The Mathworks, inc.) was used to display and process trials. The movement paths that corresponded to the outward movements toward the target were selected for further analysis. Reach onset was defined as the first time the 3D index fingertip velocity exceeded 3% of index fingertip peak velocity and remained above that value until peak velocity was attained. Similarly, the end of the reach was defined as the first time index fingertip velocity decreased below 3% of index fingertip peak velocity and remained under that value for 100 ms.

Performance indices and statistics

To compare the performance of healthy controls and PD patients in the explicit and implicit tasks, 3D absolute errors were analysed. The 3D absolute errors were computed as the 3D distance in space from the index finger endpoint position to the position of the target. Absolute 3D error values provide a measure of the overall size of endpoint errors made during movement adaptation.

Baseline

Participants increased their accuracy level and stabilized their performance during the first ten baseline trials. Therefore, only the last ten trials of the baseline phase were analysed in this study. To test whether healthy subjects and PD patients in the OFF and ON states showed similar levels of accuracy during the baseline, separate independent *t*-tests were performed on the mean absolute 3D errors made by control subjects and PD patients

in the OFF and ON state conditions. In these analyses, the PD-OFF and PD-ON medication conditions were analyzed separately using independent *t*-test for comparisons with healthy subjects. To assess the effect of dopaminergic medication on baseline trials in the explicit and implicit tasks, paired *t*-tests were performed on absolute 3D errors of PD patients in the OFF and ON states. Further, to test for differences in trial-to-trial variability, these statistical analyses were also performed on the standard deviation of 3D absolute errors.

Learning the explicit perturbation

To test whether healthy subjects and PD patients made similar spatial errors when first exposed to the explicit visuomotor perturbation, separate independent *t*-tests were performed on absolute 3D errors made on the first trial of learning by control subjects and PD patients in the OFF and ON state conditions.

To assess in more detail the time course of learning the explicit perturbation, two approaches were used. First, the 3D errors made during learning were normalized for each subject to the magnitude of the 3D error that subject made when first exposed to the perturbation. We used this procedure previously to eliminate the possibility that any difference in learning rate between groups is due to intersubject differences in the first exposure trial to the explicit perturbation (Messier et al. 2007). Second, the twenty-five learning trials were divided into five blocks of five trials. Therefore, each block comprised average values over each successive five trials for each subject. Then, separate two-factor repeated-measure ANOVA (two groups X five blocks) were performed on normalized 3D errors of control subjects and PD patients in the OFF and ON state conditions. Furthermore, to test the influence of dopaminergic medication on explicit learning, a two-factor repeated-measure ANOVA was applied on these errors with the medication status and learning blocks as within factors (two states X five blocks).

To further compare the ability of healthy subjects and PD patients in the OFF and ON states to learn the explicit perturbation, we computed an adaptation magnitude index. In the explicit task, subject's learning performance was driven by the attempt to reduce the initial large 3D spatial error seen in the VR scene following the sudden introduction of the

perturbation. As a result, complete compensation for the explicit perturbation is reflected in the ability to reduce the initial 3D spatial error. Therefore, we calculated the adaptation magnitude index as the ratio between the 3D absolute error obtained when first exposed to the explicit perturbation (trial 1) and the average value of the last five trials of exposure to the perturbation (block 5). Separate independent *t*-tests as well as a paired *t*-test were then performed on the adaptation magnitude scores of control subjects and PD patients in the OFF and ON states to compare healthy controls to PD patients and to assess the impact of medication on explicit learning.

Learning the implicit perturbation

To evaluate the time course of learning of the implicit perturbation, an average value for each subject was computed for the six blocks of ten learning trials. This provides a mean value for each adaptation step in this gradual implicit task. ANOVAs (two groups X six blocks, and two medication states X six blocks) were then applied on 3D absolute errors of control subjects and PD patients in the OFF and ON states to compare subject groups and to assess the effect of dopaminergic medication on implicit learning.

Implicit learning was further analysed using an adaptation magnitude index. In the implicit adaptation task, subjects were unaware of the gradually increasing visuomotor perturbation over the course of the learning phase. Therefore, in a similar manner as during the baseline trials, the subject's learning performance was driven by the attempt to reach the target as accurately as possible over successive trials. As a result, complete compensation for the implicit perturbation is reflected in the ability to maintain the same accuracy level as during the baseline trials. For the implicit task, we therefore calculated the adaptation magnitude index as the difference between the mean 3D absolute error obtained for the baseline phase and the mean 3D absolute error obtained for the last five trials of the learning phase. The greater is the adaptation magnitude to the implicit perturbation, the smaller is the adaptation index. Separate independent *t*-tests and a paired *t*-test were then performed on the adaptation magnitude indexes of control subjects and the PD-OFF and PD-ON groups to compare healthy controls and PD patients and to determine the effect of medication.

Deadaptation

To further evaluate adaptation learning skills of healthy controls and PD patients, we computed a deadaptation index. This assesses how subject groups differed in their ability to reduce the spatial error made when the perturbation was first removed. As for the explicit adaptation index, we calculated the ratio between the mean 3D absolute error value of the last five trials of the deadaptation phase by the 3D absolute error made on the first trial of deadaptation. Separate independent *t*-tests and a paired *t*-test were then performed on these indexes to compare performance of controls subjects and PD patients in the OFF and ON states as well as to determine the influence of dopaminergic medication.

In addition, a paired *t*-test was used to compare the UPDRS-III motor subscores of PD subjects in the OFF and ON state conditions. Finally, a Pearson correlation was used to assess the relationship between adaptation magnitude indexes obtained in the OFF state and the effect of dopaminergic medication on the adaptation magnitude indexes. For all statistical analyses, a significant alpha (*P*) level of 0.05 was used.

For conciseness, only main effects and interactions including either group or medication factor will be reported for all analysis of variance. Post hoc pair-wise comparisons were made using Bonferroni corrections.

Results

The ANOVAs comparing 3D absolute errors made during the learning phase of both the explicit and implicit tasks for the two target locations (left or right) revealed no target location effect (explicit task: $F_{(1,12)} = 0.097$; $p > 0.05$; implicit task: $F_{(1,12)} = 0.024$; $p > 0.05$) as well as no target location by learning block interaction (explicit task: $F_{(4,48)} = 0.197$; $p > 0.05$; implicit task: $F_{(5,60)} = 0.514$; $p > 0.05$). This confirmed that the ability of subjects to adapt their movements while aiming at both target locations was similar. Therefore, the results obtained for these two targets were pooled together for further analyses.

PD patients showed impaired visuomotor learning in the explicit task

In the baseline phase, PD patients made larger average 3D absolute errors than healthy controls both in the OFF and ON states (Fig. 2). Accordingly, there was a significant difference in the magnitude of 3D absolute errors made during the baseline condition both for the comparison between healthy controls and non-medicated ($t_{(21)} = -2.907$; $p < 0.05$) and medicated PD patients ($t_{(21)} = -3.296$; $p < 0.05$). Moreover, the larger average 3D errors of PD patients ON and OFF medication states were associated with greater between subject variability than for controls (OFF: $t_{(21)} = -2.355$; $p < 0.05$, ON: $t_{(21)} = -2.365$; $p < 0.05$).

When the explicit perturbation was suddenly introduced, all three subject groups made a large 3D absolute error of similar size to the visuomotor bias. This initial 3D error was of similar magnitude between healthy controls and PD patients in the OFF ($t_{(21)} = 0.302$; $p > 0.05$) and ON states ($t_{(21)} = 0.442$; $p > 0.05$).

-----Insert figure 2 approximately here -----

The average 3D absolute errors of healthy controls and PD patients in the OFF and ON states showed great overlap during the first few exposure trials (3-4 trials, Fig. 2). However, for healthy controls, the first exposure trial was followed by a progressive decrease in 3D errors over the learning phase until the last five learning trials (block 5). In contrast, although the PD patients in the OFF and ON states also improved with training, they compensated for a smaller proportion of the visuomotor perturbation in each movement and thus exhibited a slower decrease in the magnitude of 3D errors as well as a smaller final adaptation level relative to controls. Further, the average level of 3D errors of PD patients was higher in the medicated than in the non medicated state. Consistent with these observations, ANOVA on the 3D absolute errors made during the learning phase revealed both a main effect of group as well as a group by block interaction both for the comparison between healthy controls and non-medicated (group effect: $F_{(1,21)} = 5.868$; $p < 0.05$; group X block interaction: ($F_{(4,84)} = 5.814$; $p < 0.05$) and medicated PD patients

(group effect: $F_{(1,21)} = 9.537$; $p < 0.05$; group X block interaction: ($F_{(4,84)} = 10.383$; $p < 0.05$). Post hoc analyses revealed that PD patients in the OFF state made larger 3D errors than healthy controls during block 3, 4 and 5 ($p < 0.05$), whereas PD patients in the ON state made larger 3D errors than healthy controls during block 2, 3, 4 and 5 ($p < 0.05$).

The marked impairment of PD patients in adapting movements to the explicit visuomotor perturbation was also evidenced by the computation of the adaptation magnitude index (Fig. 3A). Healthy controls displayed greater adaptation magnitude indexes than PD patients in the OFF ($t_{(21)} = 3.165$; $p < 0.05$) and ON states ($t_{(21)} = 2.981$; $p < 0.05$).

The deadaptation magnitude index showed a similar trend (Fig. 3B). However, in contrast to the adaptation magnitude index, a significant group difference was found only for the comparison between the control subjects and medicated PD patients ($t_{(21)} = 2.817$; $p < 0.05$).

-----Insert Figure 3 approximately here-----

In summary, the results confirmed that the learning performance of non medicated and medicated PD patients in the explicit task is significantly impaired relative to healthy controls. This finding was much more prominent in medicated PD patients than in non medicated patients. The deadaptation process following sudden removal of the explicit visuomotor perturbation also revealed worsened performance in medicated PD patients.

PD patients showed normal visuomotor learning in the implicit task

The 3D errors made by healthy controls and PD patients during the baseline phase of the implicit task are very similar to those reported for the explicit task (Fig. 4). There was a significant difference in the magnitude of 3D absolute errors made during baseline trials both for the comparison between healthy controls and non-medicated ($t_{(21)} = -2.471$; $p < 0.05$) and medicated PD patients ($t_{(21)} = -2.852$; $p < 0.05$). Moreover, the larger average

3D errors of PD patients ON medication state were associated with greater between subject variability than for controls ($t_{(21)} = -2.153$; $p < 0.05$).

----- Insert figure 4 approximately here -----

In striking contrast to the explicit task, PD patients in the OFF and ON states displayed similar 3D absolute errors to healthy controls when adapting their movements to the implicit visuomotor perturbation (Fig. 4). Indeed, despite the progressive increase in the size of the visuomotor perturbation during the learning phase, the average level of 3D errors made by healthy controls and PD patients in the ON and OFF states showed only a slight increase relative to the baseline level during all learning blocks. Furthermore, the magnitude of 3D errors remained much smaller than the size of the visuomotor perturbation throughout the training trials. This indicates that all subject groups largely compensated for the visuomotor perturbation during the implicit task. Consistent with these observations, the ANOVA on the 3D errors made during the learning phase revealed no main effect of group as well as no group by learning block interaction, both for the comparison between healthy controls and non-medicated (group: $F_{(1,21)} = 4.021$; $p > 0.05$, interaction: $F_{(5,105)} = 1.088$; $p > 0.05$) and medicated PD patients (group: $F_{(1,21)} = 3.441$; $p > 0.05$, interaction: $F_{(5,105)} = 1.964$; $p > 0.05$).

The normal adaptation learning performance of PD patients in the OFF and ON states in the implicit task is also supported by the adaptation magnitude index (Fig. 5A). There was no significant difference in adaptation magnitude indexes between healthy controls and the PD-OFF ($t_{(21)} = -0.322$; $p > 0.05$) and PD-ON groups ($t_{(21)} = -0.593$; $p > 0.05$).

Interestingly, as for the explicit task, the magnitude of the deadadaptation index was on average larger for healthy controls than PD patients in the OFF and ON medication states (Fig. 5B). However, there was a significant between group difference only for the comparison between the control subjects and medicated PD patients ($t_{(21)} = 2.415$; $p < 0.05$).

----- Insert figure 5 approximately here -----

In summary, in striking contrast to the explicit task, the results indicated that PD patients both in the OFF and ON states exhibited an overall performance that was very similar to healthy controls when exposed to the implicit visuomotor perturbation. However, interestingly, as for the explicit task, medicated PD patients showed a reduced ability compared to healthy controls to deadapt their movements when the implicit perturbation was suddenly removed which resulted in large consciously detected visuospatial errors.

Effects of dopamine medication on visuomotor learning in the explicit and implicit tasks

Dopamine medication had a beneficial effect on motor rating ($t_{(12)} = 7.514$; $p < 0.05$), UPDRS OFF scores showing a mean reduction of 56%, ranging from 23% to 77% across subjects. In striking contrast to this significant beneficial effect on clinical motor symptoms, one important finding of this study, as previously noted, is that medicated PD patients showed an average degraded performance level relative to controls in the learning and deadaptation phases of the explicit task as well as in the deadaptation phase of the implicit task. However, the block x medication ANOVA on 3D absolute errors made by PD patients during explicit learning did not show a significant effect of dopamine medication ($F_{(1,12)} = 2.406$; $p > 0.05$). Similarly, there was no significant effect of medication on the adaptation magnitude index in the explicit task ($t_{(12)} = 1.067$; $p > 0.05$) as well as on the deadaptation magnitude index in the implicit task ($t_{(12)} = 1.435$; $p > 0.05$). PD patients showed, however, significantly smaller deadaptation magnitude indexes when tested in the medicated state in the explicit task ($t_{(12)} = 2.532$; $p < 0.05$).

To further examine the impact of medication on visuomotor learning, we analysed the individual performance of PD patients. This analysis was focussed on the adaptation magnitude indexes obtained in the explicit task and on the deadaptation magnitude indexes obtained in both the explicit and implicit tasks, where the average level of performance was reduced in medicated PD patients. Results revealed that dopamine medication affected the adaptation magnitude of many PD patients but the degree and direction of this effect varied across subjects. In the explicit task, 10 of 13 medicated patients showed adaptation

magnitude indexes smaller than 2 S.D. from the mean of the control subjects. Further, four of these ten patients showed adaptation indexes in the range of controls while in the OFF state. This observation suggests that dopaminergic treatment induced explicit learning deficits in these patients. Conversely, 8 non medicated patients showed adaptation magnitude indexes smaller than 2 S.D. from the mean of the control subjects and five of these eight patients increased their adaptation magnitude in the ON medication state. Notably, however, only two of these five patients normalized their adaptation magnitude index to the level of controls while on medication.

Further analyses of individual PD patient performance in the explicit task revealed that the effect of medication depended on the adaptation magnitude index displayed in the OFF state: PD patients with the smallest adaptation magnitude in the OFF state tended to show the greatest relative improvement in their accuracy in the ON state, whereas those with the largest adaptation magnitude in the OFF state tended to degrade their performance while ON medication. This trend was supported by a significant Pearson correlation analysis ($p=-0,692$; $P<0.05$) showing a linear relationship between the size of the adaptation magnitude index showed in the OFF state and the effect of dopamine medication (adaptation magnitude in the OFF state – adaptation magnitude in the ON state).

Dopamine medication also had variable effects on the deadaptation magnitude indexes of individual PD patients. Of the seven medicated patients showing deadaptation indexes smaller than 2 S.D. from the mean of the control subjects, five had a performance in the range of controls while in the OFF state. This indicates that dopaminergic treatment induced deadaptation deficits in these patients. Conversely, of the three non medicated patients that showed deadaptation indexes smaller than 2 S.D. from the mean of the controls, one patient normalized performance while on medication. In the implicit task, three medicated patients showed deadaptation magnitude indexes smaller than 2 S.D. from the mean of the controls and two of these patients had a deadaptation performance in the range of controls while in the OFF state. Thus, medication induced deficits in these patients.

In summary, results indicate that dopaminergic medication further reduced the performance of some PD patients in the learning and deadapation phases of the explicit task and in the deadapation phase of the implicit task. However, there was large variation across individual PD patients in the impact of dopamine therapy on adaptation and deadapation capabilities.

Similar trends were observed when the analyses were performed on spatial errors made along the horizontal, sagittal and vertical axes during the learning phases both in the explicit and implicit tasks (supplementary material).

Kinematics

No significant group differences in movement duration and peak velocity were found during the learning phase of both the explicit and implicit tasks between control subjects and PD patients in the OFF (explicit task: duration: $t_{(21)} = 0.149$; $p > 0.05$; peak velocity: $t_{(21)} = -0.154$; $p > 0.05$; implicit task: duration: $t_{(21)} = -0.628$; $p > 0.05$; peak velocity: $t_{(21)} = 1.282$; $p > 0.05$) and ON states (explicit task: duration: $t_{(21)} = -0.402$; $p > 0.05$; peak velocity: $t_{(21)} = -0.946$; $p > 0.05$; implicit task: duration: $t_{(21)} = -0.022$; $p > 0.05$; peak velocity: $t_{(21)} = 0.165$; $p > 0.05$). Furthermore, the medication state did not affect these movement parameters in the PD patients tested in the explicit (duration: $t_{(21)} = 0.382$; $p > 0.05$; peak velocity: $t_{(21)} = 0.323$; $p > 0.05$) and implicit (duration: $t_{(21)} = -0.045$; $p > 0.05$; peak velocity: $t_{(21)} = 0.770$; $p > 0.05$) tasks. Therefore, the observed between-group differences and similarities in the explicit and implicit tasks are unlikely explained by differences in these kinematics variables.

Discussion

The present study is the first to investigate the ability of medicated and non-medicated PD patients in explicit and implicit adaptation learning tasks. The results indicate task-dependent learning difficulties in PD patients. First, PD patients both OFF and ON medication exhibited significantly slower learning rates and smaller adaptation magnitudes than healthy controls in the explicit task. In striking contrast, patients in the

OFF and ON medicated states and healthy subjects learned the implicit perturbation at comparable rates and displayed similar adaptation magnitude indexes. Second, PD patients OFF state showed a smaller mean level of deadaptation than healthy subjects in both the explicit and implicit tasks. Third, dopaminergic medication significantly improved motor signs but further reduced explicit learning and deadaptation of a number of PD patients. However, dopamine medication did not consistently deteriorate the performance of PD patients, with both negative and positive effects on explicit learning and deadaptation. These findings are discussed in the following sections.

Selective deficits in explicit visuomotor learning in PD patients

A striking finding of this study was that PD patients in the OFF and ON states showed markedly impaired adaptation learning in the explicit task but very similar performance to healthy controls in the implicit task. These observations suggest that mild to moderate PD produces selective deficits in explicit visuomotor learning rather than a generalized impairment in adaptation learning.

The reported adaptation learning capabilities of PD patients vary substantially across studies ranging from mild or no impairment to marked adaptation learning deficits (Stern et al. 1988; Fucetola and Smith 1997; Fernandez-Ruiz et al. 2003; Contreras-Vidal and Buch 2003; Paquet et al. 2008; Bédard and Sanes 2011). This great diversity of results suggest that the effect of PD on adaptation learning is highly dependent on the context in which movements are performed. Of particular interest, two previous studies indicated that when PD patients are required to adapt their movements to two opposite force fields or visuomotor perturbations presented in quick succession, they are more profoundly impaired when learning the second, reversed perturbation (Krebs et al. 2001; Messier et al. 2007). This finding might reflect the general inability of PD patients to re-adapt movement to novel contingencies in rapid succession, i.e. to switch context (Krakauer et al. 2004; Monchi et al. 2004). However, the sudden introduction of the opposite perturbation after subjects adapted to the first sensorimotor bias induced a substantial error signal, i.e. an initial perturbation twice as large as the one experienced during the first learning phase. Therefore, an alternative and non-exclusive hypothesis is that PD patients are more strongly

impaired when learning the second, opposite force field or visuomotor mapping because they have profound difficulties in implementing appropriate compensations when large visual errors are imposed. Our finding that PD patients are selectively impaired in learning from large errors (explicit learning), even when there is no requirement to adapt to sensorimotor contingencies that are reversed from those just learned is consistent with the latter hypothesis.

One might suggest that this is a simple saturation effect whereby PD patients are unable to adapt in response to large error signals as efficiently as controls. However, it has been proposed that distinct and complementary learning mechanisms operate during motor adaptation and treat small and large spatial errors (Kagerer et al. 1997; Robertson and Miall 1999; Contreras-Vidal and Buch 2003; Malfait and Ostry 2004). Large consciously detected visuospatial errors involve the utilization of explicit corrective strategies, whereas small spatial errors, often not consciously perceived, may use implicit automatic corrective mechanisms. The foregoing results generated in PD patients would support the view that learning from large and small errors involves distinct neural substrates. Furthermore, the results strongly suggest that basal ganglia (BG) are crucial neural structures for adaptation to large sudden changes in environmental conditions that require high-cost selection and cognitive demand.

Motor adaptation and basal ganglia function

Recent modelling work suggested that motor adaptation depends on fast and slow adaptive processes (Smith et al. 2006). The fast module learns rapidly but has poor retention, whereas the slow module learns more slowly but has good retention. Our finding that PD patients have a selective inability to compensate for large visual errors that are suddenly imposed suggest that BG are primarily implicated in the fast adaptation process to large transient perturbations. Also consistent with this proposal is the observation that PD patients OFF and ON medication showed reduced deadaptation magnitude relative to controls in the explicit and implicit tasks. In this study, explicit learning was significantly impaired but not entirely compromised and implicit learning was normal. Therefore, the sudden removal of the visuomotor perturbation in the first post-exposure trial produced

large initial errors in the deadaptation phase of the explicit and implicit tasks. As a result, the ability to deadapt movements was driven by large and consciously detected visual errors in both learning tasks. In this circumstance, PD patients showed a reduced ability relative to controls in returning to their natural undistorted visuomotor association. This more persistent retention of the newly-learned visuomotor association is in line with the hypothesized role of BG in the fast module. Furthermore, the observed impaired explicit learning and reduced deadaptation in PD patients are consistent with a critical implication of BG in action selection processes which also involve the ability to inhibit recently learned and inappropriate sensorimotor associations (Jueptner et al. 1996; Schmidt 1998; Kropotov and Etlinger 1999; Brooks 2000).

All previous reports examining the neural mechanisms of adaptation learning in humans utilized paradigms in which the perturbation was suddenly introduced. The majority of these studies revealed a substantial contribution of BG at the beginning of the acquisition process, when spatial errors are large and subjects must select an appropriate motor response (Krebs et al. 1998; Shadmehr and Holcomb 1999; Krakauer et al. 2004; Seidler et al. 2006). Notably, one study investigated the neural substrate of early and late learning and found both increased BG activation during early learning and reduced BG activation in late learning, when spatial errors are smaller and fine tuning adaptive processes are put into play (Krebs et al. 1998). Furthermore, Seidler and colleagues (2006) demonstrated that BG learning-related activation scaled with the degree of applied visuomotor rotation, thereby indicating that they are sensitive to the size of spatial errors encountered during learning. Our results of impaired explicit but preserved implicit adaptation learning are in general agreement with these patterns of neural activity. Together, these various findings are consistent with the idea that BG are key neural structures supporting explicit adaptation learning.

Other disease-related considerations

It is also plausible that the task-dependent learning difficulties observed in this study do not reflect the specialized role of BG in fast adaptive processes. Instead, this apparent functional dissociation might reflect disease progression. Deficits in learning

explicit motor sequences were found in mildly affected PD patients (Mentis et al. 2003). In contrast, one recent study reported impaired learning of implicit motor sequences only in advanced PD (Muslimovic et al. 2007). Confusion on the impact of PD progression on adaptation learning emerged from the fact that most studies examined PD patients of heterogeneous severity level and treatment condition (Teulings et al. 2002; Contreras-Vidal et al. 2002; Fernandez-Ruiz et al. 2003). Disorders in adaptation learning in PD might progress from deficits in explicit learning in early PD to deficits in implicit automatic adaptation processes in the advanced PD stages. Our finding of impaired explicit learning in mild to moderate patients suggests that this subcomponent of adaptation learning is an early key feature of PD. This contradicts the recent hypothesis that early PD impairs automatic habitual control followed by a deterioration of goal-directed control involving high workload and conscious decision (Redgrave et al. 2010). Future studies in which different PD patient groups having different severity levels are needed to elucidate this question.

Proprioception is often impaired in PD (Schneider et al. 1987; Zia and Cody 2000; Mongeon et al. 2009). Therefore, one may ask whether altered proprioception may account for the observed learning deficits. In the present study, appropriate proprioceptive processing was necessary to perform accurate movements during all phases of the explicit and implicit tasks. Our results, showing that PD patients OFF and ON states made constant errors (supplementary material) similar to healthy controls in the baseline phase of both tasks as well as constant errors and 3D errors similar to controls during implicit learning are inconsistent with the interpretation of proprioception having a primary role in the observed selective explicit learning deficits.

Selective attention is reduced in PD and dopaminergic medication may have adverse effects on attention mechanisms (Andreu et al. 1999; Zgaljardic et al. 2003). Since explicit learning tasks involve cognitive strategies and awareness, it is generally assumed that explicit learning demands greater attention than implicit learning. Therefore, one may suggest that the selective impairment in explicit learning in PD patients OFF and ON medication is mainly due to attention impairments. We believe this is not the case. First, a recent report evaluated the influence of an attentional secondary task on movement

adaptation to sudden explicit and gradual implicit visuomotor perturbations (Galea et al. 2010). Results revealed a significant detrimental effect of the secondary attentional task on the rate of learning of both perturbation types. Therefore, had attention deficits significantly interfered with the performance of non-medicated and medicated PD patients, detrimental effects should have been observed in the explicit and implicit learning tasks. Second, the number of learning trials was more than two times greater in the implicit than in the explicit task. Therefore, selective attention was maintained for a longer duration in implicit learning. It is also possible that distractibility increased concurrently with fatigue during the course of the testing session, thereby affecting to a greater extent conditions evaluated at the end of the session. In this study, although the testing order of the learning tasks was counterbalanced across subjects, PD patients in the OFF and ON states were impaired only in the explicit learning task. Thus, it appears unlikely that the observed explicit learning deficit is primarily explained by attention impairments.

Impact of dopaminergic medication on explicit and implicit visuomotor learning

Another major finding of this study is that dopaminergic medication substantially improved the UPDRS motor score of all subjects, but reduced the average level of learning in the explicit but not the implicit tasks. Dopaminergic medication also reduced the average deadadaptation magnitude of patients in both tasks. Hence, the deadadaptation magnitude of the PD-ON and PD-OFF groups significantly differed for the explicit task.

Dopaminergic medication had either positive or negative effect on the adaptation magnitude to the explicit perturbation as well as on the deadadaptation to both perturbations. A correlation analysis demonstrated that PD patients with the largest adaptation magnitude indexes in the OFF state improved the most their adaptation level in the ON state, whereas a number of subjects showing small adaptation magnitude indexes, in the range of controls while OFF medication, showed degraded performance while ON medication. Remarkably similar patterns of medication effects have been reported in two recent studies using stepping and reaching paradigms (Jacobs and Horak 2006; Mongeon et al. 2009), as well as in several cognitive tasks including learning paradigms (Cools 2006).

To date, only one study assessed the impact of dopamine therapy on adaptation learning and reported a beneficial effect (Paquet et al. 2008). In that study, PD patients reached to a target on a digitizing tablet while exposed to a mirror transformation. Importantly, the subjects were able to simultaneously see both the target and their hand location during the movements. By contrast, in our study, subjects had knowledge of result (KR), *i.e.* visual feedback of their hand trajectory after the movement. A recent study demonstrated that simultaneous visual and proprioceptive information is a crucial factor that accelerates the learning compared to a situation where only KR is provided after the movement (Shabbott and Sainburg 2010). In Paquet et al.'s experiment (2008), subjects were free to use several seconds to place their hand on the target. Such continuous visual information about the movement and its sensory consequences likely helped subjects rapidly developing declarative knowledge on the visuomotor perturbation, thereby significantly reducing the cognitive demand involved in the early learning phase. By contrast, in our explicit learning task, the static hand-path presented in the VR scene after each trial informed subjects that their current movement strategy did not result in acquisition of the target. As a result, they had to explicitly 'guess' or select the movement to compensate for the large consciously-detected error.

As in this report, two recent studies found improved basic motor function and increased movement speed, but reduced explicit motor sequence learning in medicated PD patients (Ghilardi et al. 2007; Kwak et al. 2010). Of particular relevance, Kwak and colleagues (2010) demonstrated that dopaminergic medication significantly altered the early phase of explicit motor sequence learning, when subjects acquired sequences of action which engage cognitive processes, but had no effect on the late learning phase, when subjects produces action in a more automatic fashion. Our findings that medication tended to reduce explicit learning as well as deadaptation while leaving intact implicit learning are consistent with these previous results and suggest that dopaminergic medication may selectively impair cognitive processes required to learn from large consciously detected spatial errors.

However, this does not explain why dopaminergic treatment would improve explicit learning in some PD patients but impair learning performance in others. The literature so

far is consistent with the ‘overdose’ model to explain these apparent paradoxical effects of dopamine treatment (Cools 2006). In these studies, the effect of medication on cognitive functions depends on baseline performance in the non-medicated state, which in turn depends, at least in part, on the baseline dopamine levels: patients with large dopamine depletion show impaired performance on some tasks and improvement with medication. Conversely, patients with less severe dopamine loss show better baseline performance and deterioration with medication (Gottham et al. 1988). According to this hypothesis, the dopaminergic doses that are needed to remedy dopamine loss in markedly depleted areas, such as the putamen, may detrimentally overstimulate (by overdosing) more intact cognitive brain areas, such as the prefrontal cortex or the caudate nucleus.

Previous reports demonstrated that early adaptation learning, in which large errors produce conscious awareness are associated with activation in several brain regions, including the caudate nucleus and the prefrontal cortex (Shadmehr and Holcomb 1997; Seidler et al. 2006). It is therefore tempting to speculate that the observed various effects of dopaminergic medication on explicit adaptation learning of different subjects is explained by a similar ‘over-dose’ mechanism. In this perspective, in some PD patients, dopaminergic loss in the prefrontal cortex and/or caudate nucleus may have been insufficient to produce explicit adaptation learning deficits in the OFF state. In these subjects, dopaminergic medication may have overstimulated the prefrontal cortex and/or caudate nucleus, thereby inducing adaptation deficits. In PD patients with greater prefrontal or caudate loss, underactivation of these structures may have produced explicit adaptation learning deficits in the OFF state, ameliorated by dopamine therapy. Future studies, in larger patients populations, having different disease severity levels are needed to confirmed this hypothesis.

Note added in proof: When preparing this manuscript, one article was published on the same topic (Venkatakrishnan et al. 2011). However, only 6 PD patients were tested in a visual rotation 2D task. Furthermore, all PD subjects were tested in the medicated state.

Funding

This work was supported by a CIHR doctoral bourse to DM and by an operating grant from the Society Parkinson Canada (JM).

References

- Andreu N, Chalé JJ, Senard JM, Thalamas C, Montastruc JL, Rascol O. L-Dopa-induced sedation: a double-blind cross-over controlled study versus triazolam and placebo in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol.* 1999;22(1):15-23.
- Bédard P, Sanes JN. Basal ganglia-dependent processes in recalling learned visual-motor adaptations. *Exp Brain Res.* 2011 Mar.;209(3):385-393.
- Brooks DJ. Imaging basal ganglia function. *J. Anat.* 2000 May;196 (Pt 4):543-554.
- Contreras-Vidal JL, Teulings HL, Stelmach GE, Adler CH. Adaptation to changes in vertical display gain during handwriting in Parkinson's disease patients, elderly and young controls. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2002 Dec.;9(2):77-84.
- Contreras-Vidal JL, Buch ER. Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Exp Brain Res.* 2003 May;150(1):25-32.
- Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(1):1-23.
- Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In : *Recent developments in Parkinson's disease* (Fahn S, Marsden C, Calne D, Goldstein M, eds). 1987. 293-304. New York : Macmillan
- Fernandez-Ruiz J, Diaz R, Hall-Haro C, Vergara P, Mischner J, Nuñez L, et al. Normal prism adaptation but reduced after-effect in basal ganglia disorders using a throwing task. *Eur J Neurosci.* 2003 Aug.;18(3):689-694.
- Fucetola R, Smith MC. Distorted visual feedback effects on drawing in Parkinson's disease. *Acta Psychol (Amst).* 1997 Apr.;95(3):255-266.
- Galea JM, Vazquez A, Pasricha N, Orban de Xivry J, Celnik P. Dissociating the Roles of the Cerebellum and Motor Cortex during Adaptive Learning: The Motor Cortex Retains What the Cerebellum Learns. *Cereb. Cortex.* 2010 Dec. 9;
- Ghilardi MF, Feigin AS, Battaglia F, Silvestri G, Mattis P, Eidelberg D, et al. L-Dopa

infusion does not improve explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007 Apr.;13(3):146-151.

Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain.* 1988 Apr.;111 (Pt 2):299-321.

Jacobs JV, Horak FB. Abnormal proprioceptive-motor integration contributes to hypometric postural responses of subjects with Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2006 Aug. 25;141(2):999-1009.

Jueptner M, Jenkins IH, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. The sensory guidance of movement: a comparison of the cerebellum and basal ganglia. *Exp Brain Res.* 1996 Dec.;112(3):462-474.

Kagerer FA, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE. Adaptation to gradual as compared with sudden visuomotor distortions. *Exp Brain Res.* 1997 Jul.;115(3):557-561.

Krakauer JW, Ghilardi M, Mentis M, Barnes A, Veytsman M, Eidelberg D, et al. Differential cortical and subcortical activations in learning rotations and gains for reaching: a PET study. *J Neurophysiol.* 2004 Feb.;91(2):924-933.

Krebs H, Hogan N, Hening W, Adamovich S, Poizner H. Procedural motor learning in Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2001. ;141 :425-437

Krebs H, Krug TB, Rauch S, Savage C, Hogan N, Rubin R, et al. Robot-aided functional imaging: Application to a motor learning study, *Hum Brain Map.* 1998. 6 :59-72

Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron.* 2008 Nov. 26;60(4):543-554.

Kropotov JD, Etlinger SC. Selection of actions in the basal ganglia-thalamocortical circuits: review and model. *Int J Psychophysiol.* 1999 Mar.;31(3):197-217.

Kwak Y, Müller MLTM, Bohnen NI, Dayalu P, Seidler RD. Effect of dopaminergic medications on the time course of explicit motor sequence learning in Parkinson's disease. *J Neurophysiol.* 2010 Feb.;103(2):942-949.

Malfait N, Ostry DJ. Is interlimb transfer of force-field adaptation a cognitive response to the sudden introduction of load? *J Neurosci*. 2004 Sep. 15;24(37):8084-8089.

Mentis MJ, Dhawan V, Feigin A, Delalot D, Zgaljardic D, Edwards C, et al. Early stage Parkinson's disease patients and normal volunteers: comparative mechanisms of sequence learning. *Hum Brain Mapp*. 2003 Dec.;20(4):246-258.

Messier J, Adamovich S, Jack D, Hening W, Sage J, Poizner H. Visuomotor learning in immersive 3D virtual reality in Parkinson's disease and in aging. *Exp Brain Res*. 2007 May;179(3):457-474.

Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma RB, Worsley K, Dagher A. Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2004 Jan. 21;24(3):702-710.

Mongeon D, Blanchet P, Messier J. Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing. *Neuroscience*. 2009 Jan. 23;158(2):426-440.

Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Nov.;130(Pt 11):2887-2897.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar.;9(1):97-113.

O'Suilleabhain P, Bullard J, Dewey RB. Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2001 Nov.;71(5):607-610.

Paquet F, Bedard MA, Levesque M, Tremblay PL, Lemay M, Blanchet PJ, et al. Sensorimotor adaptation in Parkinson's disease: evidence for a dopamine dependent remapping disturbance. *Exp Brain Res*. 2008 Feb.;185(2):227-236.

Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P. Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Apr.;20(4):395-402.

Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's

disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010 Nov.;11(11):760-772.

Robertson EM, Miall RC. Visuomotor adaptation during inactivation of the dentate nucleus. *Neuroreport.* 1999 Apr. 6;10(5):1029-1034.

Schmidt WJ. Dopamine-glutamate interactions in the basal ganglia. *Amino Acids.* 1998;14(1-3):5-10.

Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology.* 1987 Jun.;37(6):951-956.

Seidler RD, Noll DC, Chintalapati P. Bilateral basal ganglia activation associated with sensorimotor adaptation. *Exp Brain Res.* 2006 Nov.;175(3):544-555.

Shabbott BA, Sainburg RL. Learning a visuomotor rotation: simultaneous visual and proprioceptive information is crucial for visuomotor remapping. *Exp Brain Res.* 2010 May;203(1):75-87.

Shadmehr R, Holcomb HH. Neural correlates of motor memory consolidation. *Science.* 1997 Aug. 8;277(5327):821-825.

Shadmehr R, Holcomb HH. Inhibitory control of competing motor memories. *Exp Brain Res.* 1999 May;126(2):235-251.

Smith MA, Ghazizadeh A, Shadmehr R. Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biol.* 2006 Jun.;4(6):e179.

Stern Y, Mayeux R, Hermann A, Rosen J. Prism adaptation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1988 Dec.;51(12):1584-1587.

Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE, Adler CH. Adaptation of handwriting size Underdistorted visual feedback in patients with Parkinson's disease and elderly and young controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2002 Mar.;72(3):315-324.

Venkatakrishnan A, Banquet JP, Burnod Y, Contreras-Vidal JL. Parkinson's disease differentially affects adaptation to gradual as compared to sudden visuomotor distortions. *Hum Mov Sci.* 2011 Mar.15;

Zia S, Cody F. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease - Zia - 2001 - Annals of Neurology - Wiley Online Library. Ann. Neurol. 2000;

Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. Cogn Behav Neurol. 2003 Dec.;16(4):193-210.

Figure Legends

Figure 1:

Schematic representation of the experimental setup. The subjects sat on a chair in front of the 3D immersive virtual display. Subjects wore stereoscopic glasses that provided immersive stereo visual input. The target location and the 3D reconstruction of the hand trajectory were shown in the virtual reality scene below the semi-transparent mirror.

Figure 2:

Mean 3D absolute errors of control subjects and PD patients in the OFF and ON medicated states in the baseline (trials 1-10) and learning phases (trials 11-25) of the explicit task. Error bars represent the standard error of the mean. The dashed line on the y-axis indicates the size of the 3D visuomotor perturbation.

Figure 3:

Mean adaptation (A) and deadaptation (B) magnitude indexes of controls, PD patients in the OFF and ON states in the explicit task. Error bars represent the standard error of the mean. Horizontal lines indicate significant between-group differences ($p < 0.05$).

Figure 4:

Mean 3D absolute errors of control subjects and PD patients in the OFF and ON states in the baseline (trials 1-10) and learning phases (trials 11-60) of the implicit task. Error bars represent the standard error of the mean. The dashed line on the y-axis indicates the size of the 3D visuomotor perturbation at the end of the gradual task (i.e. block 6).

Figure 5:

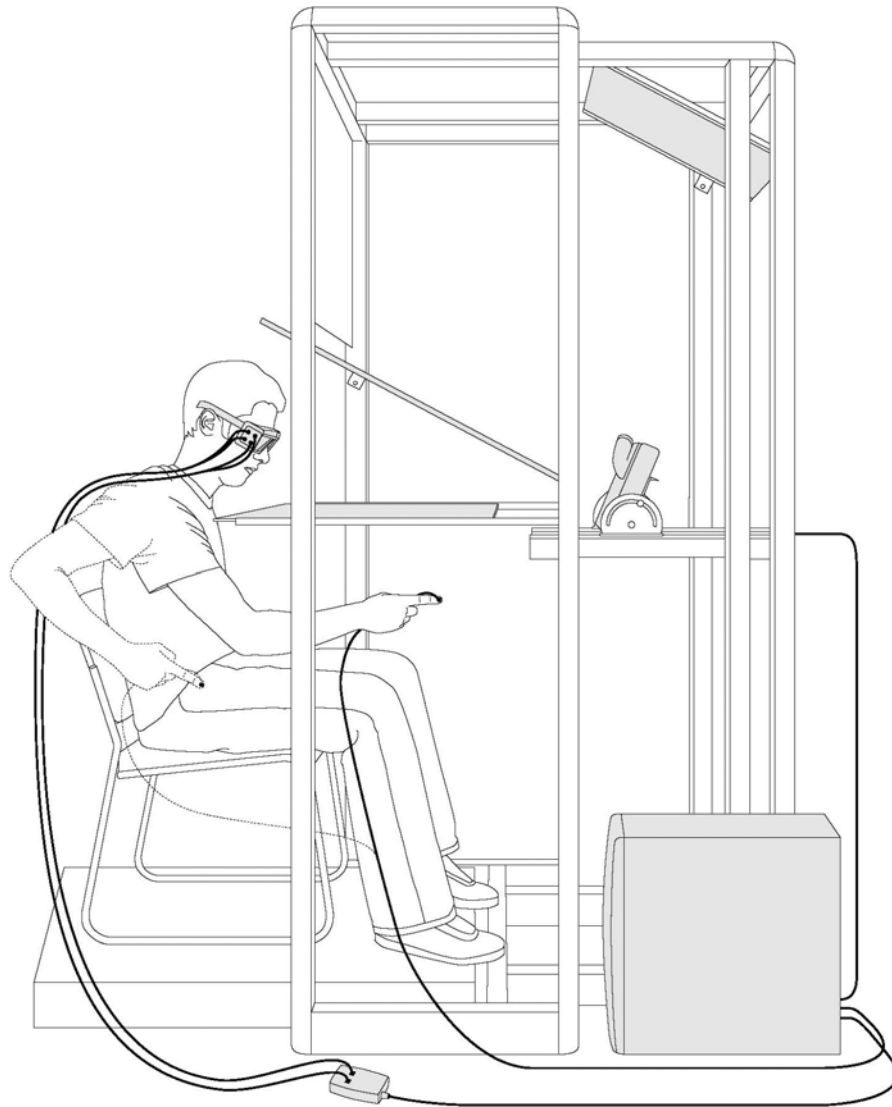
Mean adaptation (A) and deadaptation (B) magnitude indexes of controls, PD patients in the OFF and ON states in the implicit task. Error bars represent the standard error of the mean. Horizontal lines indicate significant between-group differences ($p < 0.05$).

Table 1 Clinical features of patients with Parkinson's disease

Subject	Sex	Age	Most affected side	UPDRS motor score		H & Y Stage	PD duration (years)	Rest Tremor (tested limb)		UPDRS tested limb upper body subscore ^b		Medication ^a
				OFF	ON			OFF	ON	OFF	ON	
PD1	F	49	Left	27	19	2	13	1	0	7	5	Stalevo, Trihex, Am
PD2	M	65	Right	23	8	2	8	0	0	8	3	LevSR, Pr, Ent
PD3	M	73	Left	11	5	2	9	0	0	3	1	Lev, Pr
PD4	M	69	Right	15	6	2	9	1	0	6	2	Lev, Pr, Ent
PD5	M	62	Right	14	4	2	7	0	0	2	0.5	Lev, Ent, Rop, Ras
PD6	F	51	Right	13	3	3	15	0	0	5	1	Stalevo, Ras, Am
PD7	M	75	Right	12	5	2	3	0	0	4	2	Lev, Ras
PD8	M	64	Left	33	21	3	6	0	0	7	4	Lev, Am
PD9	M	60	Right	13	10	2	11	2	1	7	6	LevB, Rop, Eth
PD10	F	68	Left	24	7	2	6	0	0	4	0	Lev, LevSR, Pr, Ras
PD11	M	65	Right	13	7	2	12	2	1	7	3	Stalevo, Rop, Ras, Am
PD12	M	76	Right	5	2	2	7	1	1	3	2	LevSR, Pr
PD13	F	74	Left	9	2	3	12	0	0	2	0	Stalevo, Pr
Mean	—	65.5	—	16.3	7.6	2.2	10.7	0.5	0.2	5	2.3	—

^a Medication codes: LevSR: Levodopa/Carbidopa sustained release, LevB: Levodopa/benserazide (regular formulation), Lev: Levodopa/Carbidopa (regular formulation), Pr: Pramipexole, Sel: Selegiline, Ent: Entacapone, Ras: Rasagiline, Rop: Ropinirole, Am: Amantadine, Trihex: trihexyphenidyl, Eth: ethopropazine

^b Subscore corresponding to item 20 to 25 of the UPDRS. Only tested upper limb scores of items 20 and 22 are considered.

Figure 1

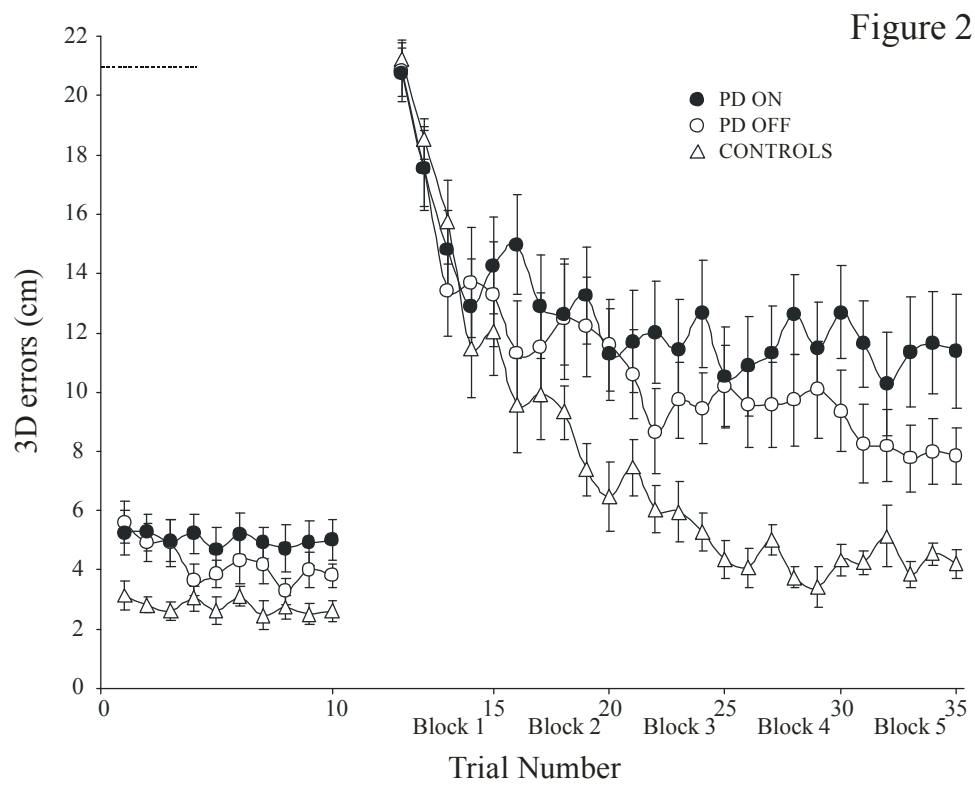


Figure 3

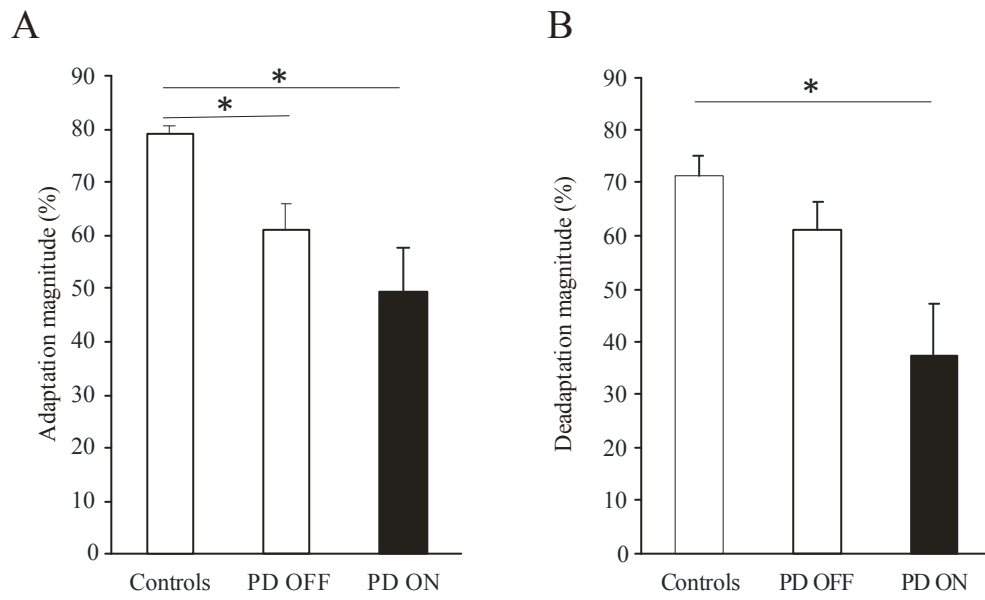


Figure 4

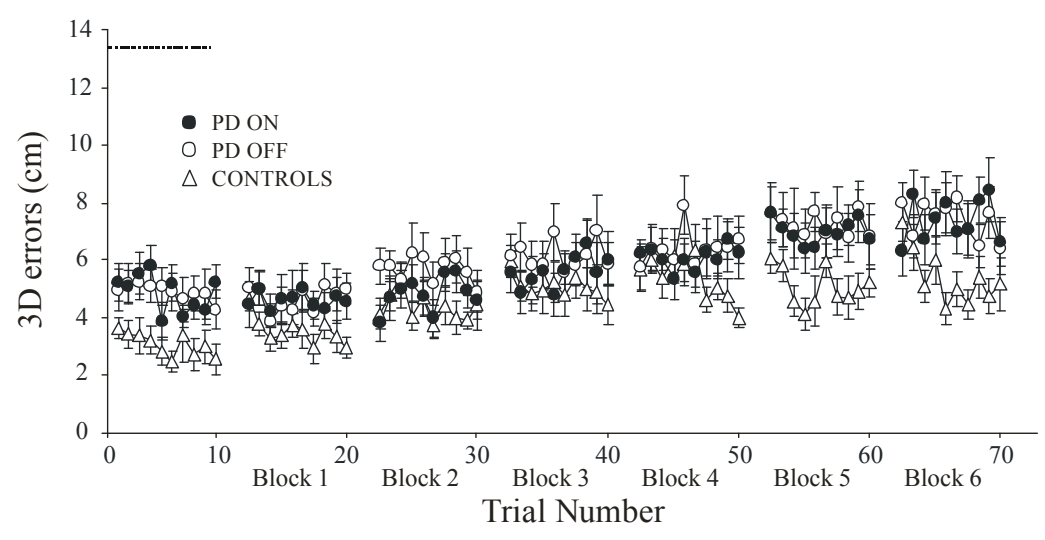
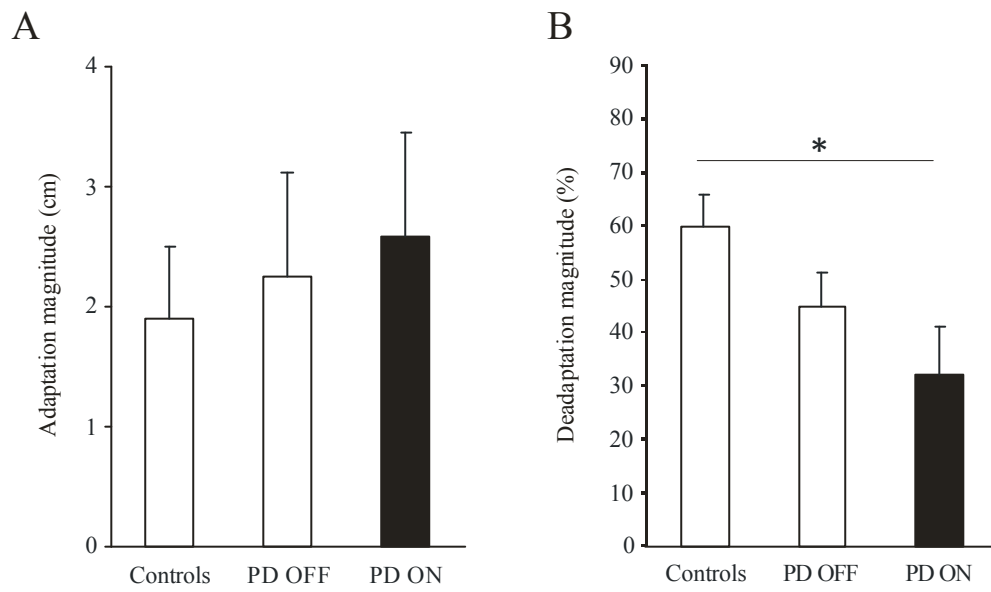


Figure 5



Supplementary information

Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on explicit and implicit visuomotor learning

Mongeon David, Blanchet Pierre, Messier Julie

Component of the errors in 3D axes

To further investigate how exposure to the explicit and implicit visuomotor perturbations influenced the spatial accuracy and adaptation rates of healthy controls and non-medicated and medicated PD patients component of the errors in 3D axes (horizontal, sagittal and vertical) were analyzed. Constant horizontal (right (+)), vertical (upward (+)) and sagittal errors (overshoot (+)) were calculated as the deviation between the coordinates of the target and those of index fingertip in the horizontal, vertical and sagittal dimensions, respectively (signed errors). Absolute component errors were absolute values of the horizontal, vertical and sagittal constant errors. Separate ANOVAs were applied on horizontal, sagittal and vertical absolute and constant errors made during the baseline and learning phases.

Explicit adaptation learning task

In the baseline phase, the PD OFF and PD ON groups showed an average larger level of absolute errors than control subjects along all three spatial axes (Fig. 1 A-C). Absolute horizontal errors made by PD patients were significantly greater than those of controls both in the ON ($t_{(21)} = -4.804$; $p < 0.05$) and OFF ($t_{(21)} = -3.882$; $p < 0.05$) medication states. However, this between group difference reached statistical significance only for the comparison between healthy controls and medicated PD patients for absolute sagittal ($t_{(21)} = -2.318$; $p < 0.05$) and vertical errors ($t_{(21)} = -2.082$; $p < 0.05$).

Since subjects can make spatial errors in both positive and negative directions which cancel each other out when computing mean values, the magnitude of constant errors (signed) made during baseline trials by all three subject groups was substantially smaller than absolute errors and showed a different pattern among groups. PD patients in the OFF and ON states made very small and similar constant errors as healthy controls along the horizontal [mean error 0.14 ± 1.87 , 0.62 ± 1.90 , 0.06 ± 0.99 for the PD-OFF, PD-ON and controls respectively], sagittal [mean error 0.44 ± 1.42 , 0.61 ± 1.36 , 0.21 ± 0.88] and vertical axes [mean error 0.64 ± 1.85 , 0.56 ± 2.01 , 0.02 ± 1.61]. Accordingly, there was no significant difference in the magnitude of constant errors both for the comparison between

healthy controls and non-medicated (horizontal: $t_{(21)} = 1.459$; $p > 0.05$; sagittal: $t_{(21)} = 0.877$; $p > 0.05$; vertical: $t_{(21)} = 0.712$; $p > 0.05$) and medicated PD patients (horizontal: $t_{(21)} = 1.044$; $p > 0.05$; sagittal: $t_{(21)} = 0.681$; $p > 0.05$; vertical: $t_{(21)} = 0.633$; $p > 0.05$). This result indicated that there was no baseline initial spatial bias that would have facilitated or delayed the learning of all three subject groups. However, PD patients displayed significantly higher trial-to-trial variability than controls along the horizontal and sagittal axes both in the OFF (horizontal: $t_{(21)} = -2.613$; $p < 0.05$; sagittal: $t_{(21)} = -2.930$; $p < 0.05$) and ON medicated states (horizontal: $t_{(21)} = -3.833$; $p < 0.05$; sagittal: $t_{(21)} = -2.960$; $p < 0.05$).

Absolute (Fig. 1 A-C) and constant (data not shown) reaching errors made in each spatial axis during the learning phase displayed similar trends as those observed for 3D absolute errors. Healthy controls and PD patients in the OFF and ON states made mean absolute and constant horizontal, sagittal and vertical errors of similar size when the perturbation was first introduced (trial 1) and there was no statistical difference between controls and non-medicated (constant horizontal: $t_{(21)} = 0.162$; $p > 0.05$, absolute horizontal: $t_{(21)} = 0.302$; $p > 0.05$, constant sagittal: $t_{(21)} = 1.809$; $p > 0.05$, absolute sagittal: $t_{(21)} = 1.809$; $p > 0.05$, constant vertical: $t_{(21)} = -0.71$; $p > 0.05$, absolute vertical: $t_{(21)} = -0.071$; $p > 0.05$) and medicated PD patients (constant horizontal: $t_{(21)} = 0.851$; $p > 0.05$; absolute horizontal $t_{(21)} = 0.851$; $p > 0.05$; constant sagittal: $t_{(21)} = 0.705$; $p > 0.05$, absolute sagittal: $t_{(21)} = 0.705$; $p > 0.05$; constant vertical: $t_{(21)} = -0.252$; $p > 0.05$, absolute vertical: $t_{(21)} = -0.252$; $p > 0.05$) in the magnitude of this initial spatial error.

However, non-medicated and medicated PD patients showed learning deficits along the horizontal, sagittal and vertical axes of the visuomotor perturbation in subsequent trials. For horizontal absolute errors (Fig. 1 A), there was a significant main effect of group between healthy controls and PD patients in the ON state. ($F_{(1,21)} = 5.614$; $p < 0.05$). Additionally, there was a significant group by learning block interaction for both the comparison between healthy controls and PD patients in the OFF ($F_{(4,84)} = 4.053$; $p < 0.05$) and ON states ($F_{(4,84)} = 3.583$; $p < 0.05$). Post hoc tests indicated that absolute horizontal errors of controls and OFF state PD patients differed for block 3 and 4, whereas horizontal absolute errors of healthy controls and PD patients in the ON state differed for block 3, 4

and 5 ($p < 0.05$). Adaptation learning deficits were also found when horizontal constant errors were analyzed. As for horizontal absolute errors, there was a significant main effect of group on horizontal constant errors made by healthy controls and PD patients in the ON state ($F_{(1,21)} = 4.566$; $p < 0.05$). Also, there was a significant group by learning block interaction for the comparison between healthy controls and PD patient in the OFF state. ($F_{(4,84)} = 4.054$; $p < 0.05$). The PD-OFF group made larger constant horizontal errors than healthy controls during block 4 and 5 ($p < 0.05$).

For sagittal absolute errors (Fig. 1 B), the ANOVA revealed a main effect of group for both the comparison between healthy controls and PD patients in the OFF ($F_{(1,21)} = 5.128$; $p < 0.05$) and ON state. ($F_{(1,21)} = 6.883$; $p < 0.05$). Also, there was a significant group by learning block interaction on sagittal absolute errors made by controls and ON state PD patients. ($F_{(4,84)} = 3.220$; $p < 0.05$). The PD-ON group made larger absolute sagittal errors during block 2, 3, 4 and 5 ($p < 0.05$). However, likely due to the large amount of intersubject variability in PD patients, these between group differences did not reach significance when the ANOVA was applied on sagittal constant errors.

For vertical absolute errors (Fig. 1 C), there was a main effect of group for the comparison between healthy controls and PD patients in the ON state ($F_{(1,21)} = 5.980$; $p < 0.05$). Additionally, there was a significant group by learning block interaction for both the comparison between healthy controls and PD patients in the OFF ($F_{(4,84)} = 3.729$; $p < 0.05$) and ON states ($F_{(4,84)} = 8.646$; $p < 0.05$). The PD-OFF and PD-ON groups made larger vertical absolute errors than controls during blocks 3, 4, and 5 ($p < 0.05$). Analysis of vertical constant errors also revealed between group differences in learning rate. Non medicated and medicated PD patients made an overall greater level of constant vertical errors during the learning phase as revealed by a significant main effect of group for the comparison between healthy controls and the PD OFF ($F_{(1,21)} = 4.645$; $p < 0.05$) and PD ON groups ($F_{(1,21)} = 5.496$; $p < 0.05$). These group effects were accompanied by a significant group by learning block interaction for the comparison between controls and PD patients OFF ($F_{(4,84)} = 4.806$; $p < 0.05$) and ON states. ($F_{(4,84)} = 8.325$; $p < 0.05$). Vertical constant errors of control subjects and PD patients in OFF and ON states differed significantly during block 4 and 5 ($p < 0.05$).

Implicit adaptation learning task

In the baseline phase, non-medicated and medicated PD patients showed an overall larger mean level of component absolute errors than healthy controls (Fig. 2 A-C). However, no significant between group difference was found in absolute horizontal (control vs PD OFF: $t_{(21)} = -1.772$; $p > 0.05$, control vs PD ON: $t_{(21)} = -1.863$; $p > 0.05$), sagittal (control vs PD OFF: $t_{(21)} = -1.742$; $p > 0.05$, control vs PD ON: $t_{(21)} = -1.671$; $p > 0.05$) and vertical (control vs PD OFF: $t_{(21)} = -1.663$; $p > 0.05$, control vs PD ON: $t_{(21)} = -2.047$; $p > 0.05$) errors between control subjects and the PD patients. Furthermore, as in the explicit task, PD patients in the OFF and ON states made very small and similar constant errors as healthy controls along the horizontal [mean error 1.03 ± 1.84 , 0.49 ± 1.86 , 0.01 ± 1.23 for the PD-OFF, PD-ON and controls respectively], sagittal [mean error 0.02 ± 1.24 , 0.63 ± 1.56 , 0.73 ± 1.18] and vertical axes [mean error 0.18 ± 1.87 , 0.26 ± 1.80 , 0.25 ± 1.63]. Horizontal (control vs PD OFF: $t_{(21)} = 1.468$; $p > 0.05$, control vs PD ON: $t_{(21)} = 0.761$; $p > 0.05$), sagittal (control vs PD OFF: $t_{(21)} = 0.652$; $p > 0.05$, control vs PD ON: $t_{(21)} = 1.218$; $p > 0.05$) and vertical (control vs PD OFF: $t_{(21)} = -0.450$; $p > 0.05$, control vs PD ON: $t_{(21)} = 0.013$; $p > 0.05$) constant errors were similar between healthy controls and PD patients thereby indicating that there was no initial systematic bias that would have accelerated the learning of any subject groups in the implicit task.

During the learning phase, absolute (Fig. 2 A-C) and constant (data not shown) horizontal, sagittal and vertical errors showed a similar pattern as 3D absolute errors. They slightly increased throughout the learning session but remained much smaller than the size of the visuomotor perturbation. As for 3D absolute errors, the ANOVA applied on horizontal absolute errors (Fig, 2 A) revealed no significant main effect of group between healthy controls and PD patients in the ON and OFF states (PD-OFF: ($F_{(1,21)} = 0.372$; $p > 0.05$); PD-ON: ($F_{(1,21)} = 0.465$; $p > 0.05$)) as well as no group by learning block interaction (PD-OFF: ($F_{(5,105)} = 1.031$; $p > 0.05$); PD ON: ($F_{(5,105)} = 0.462$; $p > 0.05$)). For horizontal constant errors, no group effect was found for the comparison between controls and the PD-ON group ($F_{(1,21)} = 2.394$; $p > 0.05$). Furthermore, there was no significant group

by learning block interaction for both the comparison between controls and the PD-OFF ($F_{(5,105)} = 0.504$; $p > 0.05$) and PD-ON ($F_{(5,105)} = 1.973$; $p > 0.05$) groups. However, there was a significant main effect of group for the comparison between controls and PD patients OFF state ($F_{(1,21)} = 5.414$; $p < 0.05$). Interestingly, healthy controls showed larger constant horizontal errors than non medicated PD patients ($p < 0.05$).

Absolute (Fig, 2 B) and constant sagittal errors were very similar between controls and PD patients. Accordingly, there was no effect of group between controls and PD patients in the OFF and ON states (PD-OFF: absolute error: $F_{(1,21)} = 0.576$; $p > 0.05$; constant error: $F_{(1,21)} = 0.299$; $p > 0.05$); (PD-ON: absolute error: $F_{(1,21)} = 0.384$; $p > 0.05$; constant error: $F_{(1,21)} = 2.697$; $p > 0.05$) as well as no group by learning block interaction for the comparison between controls and PD patients (PD-OFF: absolute error: $F_{(5,105)} = 1.167$; $p > 0.05$; constant error: $F_{(5,105)} = 2.059$; $p > 0.05$), (PD-ON: absolute error: $F_{(5,105)} = 1.036$; $p > 0.05$; constant error: $F_{(5,105)} = 2.444$; $p > 0.05$).

The overall level of absolute vertical errors of PD patients was slightly larger than those of healthy controls throughout the learning phase (Fig, 2 B). There was a significant group effect for the comparison between healthy controls and PD patients in the OFF state ($F_{(1,21)} = 7.408$; $p < 0.05$), However, this difference was not significant for the comparison between healthy controls and the PD-ON group ($F_{(1,21)} = 3.979$; $p > 0.05$). Furthermore, there was no group by learning block interaction on absolute vertical errors for both the comparison between controls and PD patients OFF ($F_{(5,105)} = 0.220$; $p > 0.05$) and ON states ($F_{(5,105)} = 0.865$; $p > 0.05$). These larger absolute vertical errors were due to a larger amount of intertrial variability along the vertical dimension in PD patients OFF state. This is supported by the result of the ANOVA applied on constant vertical errors which revealed no main effect of group as well as no group by learning block interaction both for the comparison between controls and PD patients OFF and ON states (PD-OFF group effect: $F_{(1,21)} = 0.697$; $p > 0.05$; group by learning block interaction: $F_{(5,105)} = 1.190$; $p > 0.05$) (PD-ON group effect: $F_{(1,21)} = 0.648$; $p > 0.05$; group by learning block interaction: $F_{(5,105)} = 2.06$; $p > 0.05$).

Effects of dopamine medication on visuomotor learning in the explicit and implicit tasks

As for 3D absolute errors, although medicated PD patients showed an average larger level of absolute and constant component errors compared to non-medicated patients, the block x medication ANOVA applied on each component error made during explicit learning did not reach significance (horizontal absolute: $F_{(1,12)} = 0.093$; $p > 0.05$; horizontal constant: $F_{(1,12)} = 0.375$; $p > 0.05$) , sagittal absolute: $F_{(1,12)} = 0.497$; $p > 0.05$; sagittal constant: $F_{(1,12)} = 1.136$; $p > 0.05$), vertical absolute: $F_{(1,12)} = 0.631$; $p > 0.05$; vertical constant: $F_{(1,12)} = 0.934$; $p > 0.05$).

The influence of medication on component errors made during implicit learning also showed the same trends as those observed for the 3D absolute errors. Component errors were very similar in PD patients in the ON and OFF states. The block x medication ANOVA applied on each component errors made during implicit learning confirmed that there was no effect of medication on component errors (horizontal absolute: $F_{(1,12)} = 2.851$; $p > 0.05$; horizontal constant: $F_{(1,12)} = 0.117$; $p > 0.05$), sagittal absolute: $F_{(1,12)} = 1.163$; $p > 0.05$; sagittal constant: $F_{(1,12)} = 0.037$; $p > 0.05$; vertical absolute: $F_{(1,12)} = 0.022$; $p > 0.05$; vertical constant: $F_{(1,12)} = 0.827$; $p > 0.05$).

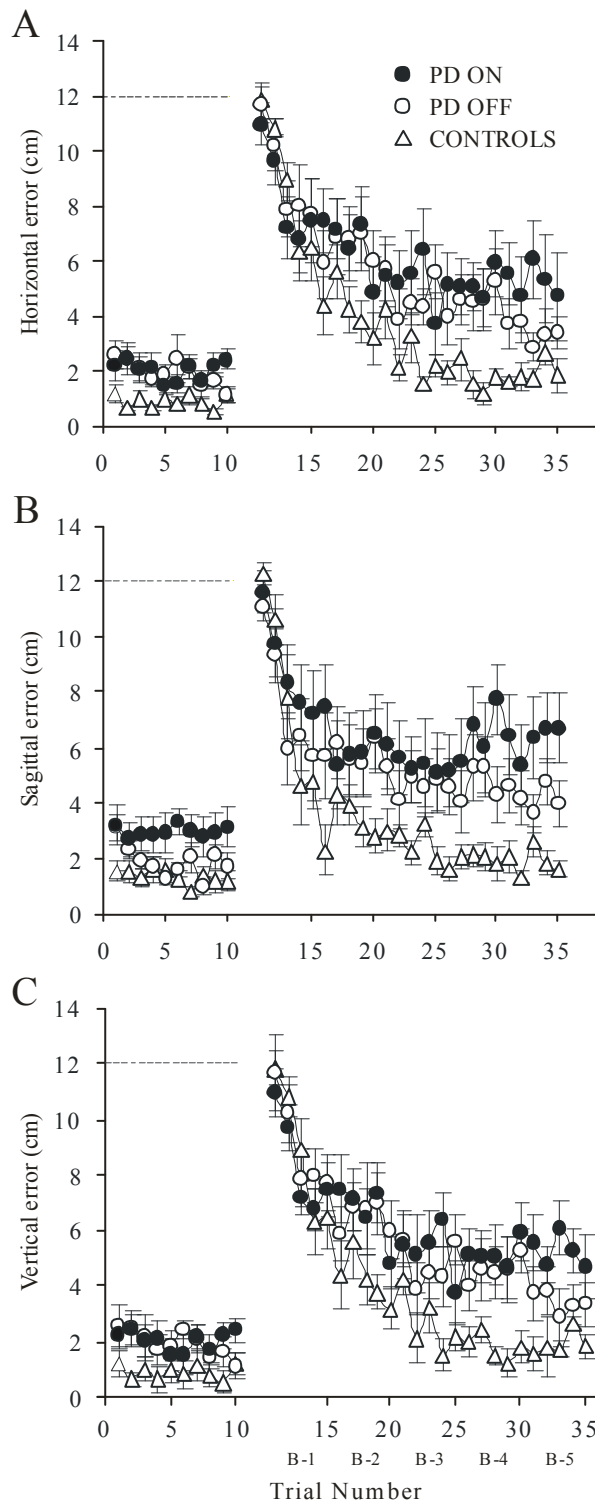
Supplementary Figure legends

Supplementary Figure 1:

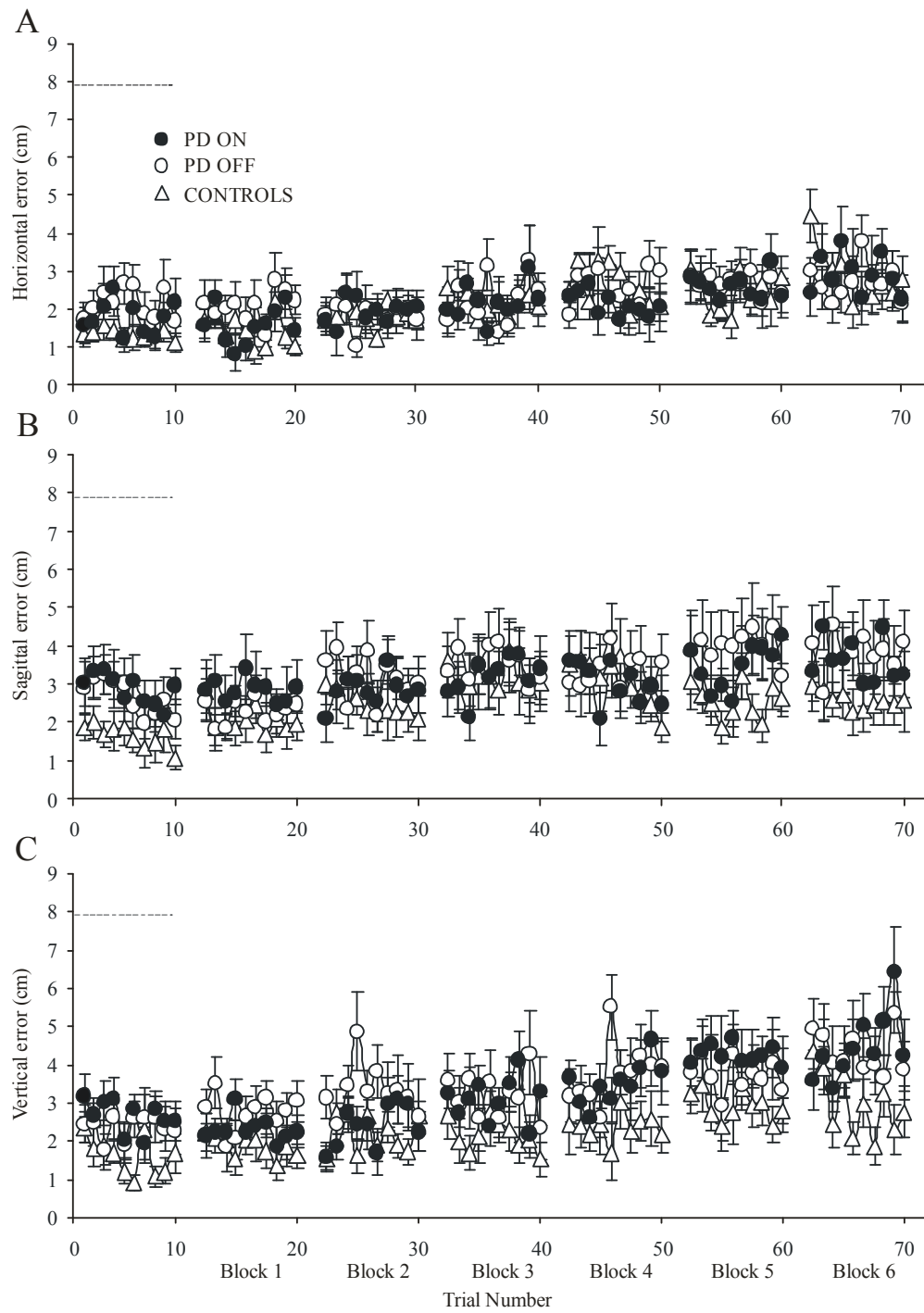
Mean absolute horizontal (A), sagittal (B) and vertical (C) errors of controls, PD patients in the OFF and ON states in the baseline (trials 1-10) and learning phases of the explicit task (trials 11-25). Error bars represent the standard error of the mean. The dashed line on the y-axis indicates the size of the 3D visuomotor perturbation.

Supplementary Figure 2:

Mean absolute horizontal (A), sagittal (B) and vertical (C) errors of controls, PD patients in the OFF and ON states in the baseline (trials 1-10) and learning phases of the implicit task (trials 1-60). Error bars represent the standard error of the mean. The dashed line on the y-axis indicates the size of the 3D visuomotor perturbation at the end of the gradual task (i.e. block 6).



Supplementary Figure 1



Supplementary Figure 2

Chapitre 5 : discussion générale

L'un des défis majeurs en neurosciences est de déterminer les structures cérébrales responsables de la sensation, de la cognition et de la motricité. Les études comportementales chez l'humain, les études neurophysiologiques chez l'animal et la recherche en neuroimagerie permettent de mieux comprendre les contributions respectives de diverses régions cérébrales dans ces fonctions capitales. Dans cette thèse, nous avons utilisé une approche comportementale chez des personnes souffrant de la maladie de Parkinson (MP) afin d'évaluer l'implication des ganglions de la base dans plusieurs aspects clés de la motricité : 1) le traitement et l'intégration sensorielle, 2) la planification et le contrôle en temps réel des mouvements et 3) l'adaptation visuomotrice. De plus, afin de déterminer le rôle des circuits dopaminergiques dans ces fonctions sensorimotrices, nous avons évalué la performance des sujets souffrant de la MP à deux reprises, avec et sans leur médication quotidienne dans chacun des protocoles expérimentaux utilisés.

Les résultats obtenus dans les trois études présentées dans cette thèse ont inspiré des discussions sur les rôles des ganglions de la base et des circuits dopaminergiques dans ces processus sensorimoteurs (que nous retrouvons dans les articles). Ces discussions ont également porté sur la validité et les limites d'interprétation des observations issues de chacune de ces études. Cette discussion générale permettra d'approfondir certains éléments présentés dans les articles, de présenter de nouveaux arguments qui s'inscrivent dans des débats conceptuels plus larges et d'établir des liens entre les résultats des trois articles de recherche de cette thèse. Finalement, quelques nouvelles expériences qui permettraient de faire avancer les connaissances dans ce domaine seront proposées ainsi que quelques voies d'intervention qui permettraient d'améliorer ces fonctions sensorimotrices chez les personnes souffrant de la MP.

La maladie de Parkinson : modèle expérimental

L'une des prémisses de l'approche expérimentale utilisée dans cette thèse est la possibilité d'inférer les rôles des ganglions de la base à partir de la performance sensorimotrice de personnes souffrant de la MP. Plusieurs modèles expérimentaux permettent d'évaluer le rôle des ganglions de la base dans la performance sensorimotrice. Chez l'animal, le principal modèle repose sur l'injection d'une toxine, le MPTP, qui induit un syndrome parkinsonien en causant une perte neuronale sélective dans la substance noire pars compacta (Langston et al. 1984). Cette perte de neurones dopaminergiques provoque l'apparition de troubles moteurs parkinsoniens (Gerlach et Riederer 1996). Les études anatomiques, moléculaires, électrophysiologiques et comportementales portant sur ce modèle ont permis, d'une part, de mieux comprendre le rôle des circuits cortico-sous-corticaux qui impliquent les ganglions de la base dans le contrôle du mouvement, et d'autre part, de mieux définir les effets de différents agents pharmacologiques utilisés pour traiter la MP.

Chez l'humain, une grande variété d'études infèrent le rôle des ganglions de la base à partir de la performance sensorimotrice de personnes atteintes de la MP ou de la maladie d'Huntington (MH). La MH est une maladie héréditaire autosomique dominante qui comme la MP, perturbe le fonctionnement normal des ganglions de la base. Elle est caractérisée par des anomalies du mouvement, un déclin cognitif et des désordres psychiatriques (Kandel et al. 2000). La principale limite de ce modèle pour évaluer les fonctions des ganglions de la base est que la MH comporte des anomalies fonctionnelles substantielles au sein d'autres structures sous-corticales et corticales dès les stades initiaux de la maladie (Penney 1998), avant même l'apparition des symptômes moteurs cliniques (Paulsen 2011). Par exemple, plusieurs travaux indiquent que chez les personnes porteuses du gène de la MH, des troubles cognitifs peuvent être détectés avant le diagnostic clinique de la maladie (Wahlin et al. 2007; Paulsen 2011).

À ce jour, la MP est considérée comme le meilleur modèle expérimental physiopathologique pour étudier les fonctions des ganglions de la base. La principale raison est que dans les stades initiaux de la MP, la perte neuronale est majoritairement circonscrite

à une région spécifique des ganglions de la base, la substance noire pars compacta. Cependant, à des stades plus avancés dans la maladie, d'autres structures neuronales sont également affectées. À cet égard, des travaux récents ont permis de montrer que la MP est une maladie progressive qui se corticalise au cours de son évolution (Braak et al. 2003). Ainsi, la perte neuronale débiterait d'abord dans le bulbe rachidien puis évoluerait jusqu'aux aires sensorielles associatives de premier ordre et aux aires prémotrices du néocortex, tout en affectant au passage le mésencéphale et la substance noire pars compacta.

Néanmoins, l'utilisation du modèle de la MP pour évaluer les rôles des ganglions de la base comporte certaines limites. La première limite que nous devons considérer dans l'interprétation des résultats est que nous inférons les fonctions normales des ganglions de la base à partir de la performance sensorimotrice de personnes qui présentent une dysfonction de ces structures cérébrales. Le cerveau humain dispose d'une plasticité sensorimotrice remarquable. En effet, plusieurs données ont démontré que suite à une lésion nerveuse ou à une maladie, plusieurs changements biochimiques, anatomiques et physiologiques prennent place dans le cerveau (Kandel et al. 2000). Ces changements créent une réorganisation fonctionnelle du cerveau, c'est-à-dire que certaines fonctions qui relevaient des structures dorénavant dysfonctionnelles reposent maintenant, grâce à des mécanismes compensatoires, sur d'autres structures nerveuses. L'utilisation de tels mécanismes compensatoires permet au cerveau de maintenir son intégrité fonctionnelle et son niveau de performance.

Or, nous savons aujourd'hui que des mécanismes compensatoires importants prennent place chez les personnes souffrant de la MP (Wu et Hallett 2005; Bédard et Sanes 2009; Appel-Cresswell et al. 2010; Palmer et al. 2010). Par exemple, des travaux d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont évalué l'activité cérébrale associée à la capacité de personnes âgées en santé et de sujets MP à effectuer une tâche de poursuite visuomotrice (Palmer et al. 2010). Au niveau comportemental, la performance des patients MP était aussi bonne que celle des sujets en santé. Toutefois, au niveau fonctionnel, une activation de la circuiterie cérébello-thalamo-corticale a été observée uniquement chez les patients MP. Cette activation distinctive a été interprétée comme le

reflet de processus compensatoires pour palier à la diminution de l'activation de la boucle striato-thalamo-corticale. Dans la même veine, Bédard et Sanes (2009) ont rapporté que la performance des sujets MP était similaire aux sujets en santé lors de l'apprentissage d'une nouvelle association arbitraire entre un stimulus visuel et une réponse motrice. Cependant, de façon intéressante, cette performance similaire était associée à une plus grande activation du cervelet, des cortex frontal et pariétal chez les sujets souffrant de la MP.

Ensemble, ces données récentes suggèrent que dans certaines circonstances, des mécanismes compensatoires agissent afin de maintenir ou d'améliorer la performance des patients MP. Dans cette perspective, l'évaluation comportementale des patients souffrant de la MP pourrait mener à une sous-estimation des déficits et, conséquemment, à une mauvaise appréciation de la contribution des ganglions de la base dans une tâche particulière.

Toutefois, la grande convergence que l'on retrouve fréquemment entre les résultats expérimentaux provenant d'approches différentes, par exemple la neuroimagerie chez la personne en santé, l'électrophysiologie chez l'animal et les études comportementales menées chez les patients, suggère que la MP demeure un excellent modèle expérimental pour élucider les rôles fondamentaux des ganglions de la base et du système dopaminergique, en plus de fournir des données importantes pour le traitement de cette maladie grave.

Certains facteurs doivent cependant être considérés afin d'assurer la validité de la MP comme modèle expérimental. Le premier facteur est l'état dans lequel les patients sont évalués. La grande majorité des études qui ont évalué les fonctions sensorimotrices et adaptatives et que nous présentons dans cette thèse ont comparé la performance des patients sous médication à celle des sujets en santé. L'évaluation de patients MP médicamenteux comporte certains avantages : elle permet d'évaluer des patients plus avancés qui seraient hésitants à cesser leur médication et elle permet d'éviter les inconforts que peuvent ressentir les patients sans leur médication. Cependant, bien que l'évaluation des patients MP sous médication puisse nous renseigner sur la capacité des patients à réaliser différentes tâches dans la vie de tous les jours, elle ne permet pas d'étudier de façon spécifique la

pathophysiologie de la maladie et le rôle des ganglions de la base. Idéalement, il faudrait donc évaluer des patients n'ayant jamais pris de médication antiparkinsonienne. Cette alternative est rarement possible et elle restreindrait l'évaluation à des patients aux stades initiaux de la MP. Le meilleur compromis est donc d'évaluer les sujets MP après le retrait de leur médication quotidienne, c'est-à-dire dans l'état « OFF ». Étant donné la courte demi-vie de la L-dopa (environ 1,6 h; (Esteguy et al. 1985)) il est généralement convenu qu'un délai minimal de 12 h depuis la dernière prise de médication est suffisant pour atteindre un état OFF acceptable (Langston et al. 1992). Ainsi, le consensus au sein de la communauté scientifique est que la performance des sujets MP suivant le retrait de leur médication quotidienne depuis un minimum de 12 h permet d'évaluer le rôle des ganglions de la base dans les différentes fonctions évaluées.

Le deuxième facteur à considérer lors de l'évaluation des patients souffrant de la MP est le niveau de sévérité de la maladie. Plusieurs arguments provenant de divers contextes expérimentaux suggèrent que certains déficits soient présents dès le début de la maladie (Haehner et al. 2009), que d'autres n'apparaissent que plus tard dans l'évolution de la maladie (Stepkina et al. 2010) et finalement que certains autres progressent avec la maladie (Keijsers et al. 2005). Au sein des études comportementales, le niveau de sévérité est généralement évalué à partir des symptômes cliniques. La grande majorité des études vont utiliser l'échelle de cotation Hoehn et Yahr et la section motrice de l'UPDRS pour évaluer le stade de la maladie et la sévérité des symptômes moteurs. Enfin, l'âge auquel apparaissent les premiers signes cliniques et la nature du symptôme dominant doivent être considérés puisque ces facteurs semblent influencer la progression de la MP (Jankovic et Kapadia 2001). En effet, ces travaux ont démontré qu'une apparition des symptômes cliniques avant l'âge de 57 ans est reliée à une progression plus lente de la MP en comparaison à une MP se manifestant après l'âge de 57 ans. De plus, selon cette même étude, il semblerait que les patients MP dont le symptôme prédominant est le tremblement progresseraient moins rapidement que ceux présentant des déficits initiaux de posture et de marche (Jankovic et Kapadia 2001).

Influence de la maladie de Parkinson sur la proprioception : résultats de l'article 1

Dans le premier article de cette thèse, nous voulions déterminer si les patients souffrant de la MP montraient des déficits généraux dans l'intégration sensorimotrice ou plutôt des déficits spécifiques dans le traitement des afférences proprioceptives. Pour ce faire, nous avons évalué la capacité de patients souffrant de la MP à effectuer des mouvements d'atteinte manuelle tridimensionnelle dans quatre conditions où la nature des informations sensorielles définissant les positions de la cible et de la main variaient : 1) condition de vision complète, 2) condition sans vision du bras, 3) condition proprioceptive avec mouvement de référence actif et 4) condition proprioceptive avec mouvement de référence passif. En moyenne, que ce soit avec ou sans leur médication, les patients MP ont montré de plus grandes erreurs 3D que les sujets en santé uniquement dans les conditions proprioceptives active et passive pour lesquelles la position de la main et de la cible était définie sur la base exclusive des informations proprioceptives. Cependant, seule la performance des patients sous médication s'est révélée significativement différente de celle des sujets en santé.

Ces résultats suggèrent que les patients MP médicamenteux présentent des déficits sélectifs dans le traitement des afférences proprioceptives. Nos résultats sont compatibles avec ceux de plusieurs études ayant évalué les composantes statique et dynamique de la proprioception chez les patients médicamenteux. Par exemple, dans ces études, les patients souffrant de la MP montraient des difficultés marquées dans la détection du déplacement passif d'un de leurs bras (Maschke et al. 2003; Konczak et al. 2007) ainsi que dans la discrimination d'une différence angulaire entre les deux bras lorsque ces derniers étaient préalablement déplacés passivement par l'expérimentateur (Zia et Cody 2000; O'Suilleabhain et al. 2001).

D'autre part, une étude antérieure a suggéré que les patients souffrant de la MP présentent des déficits dans l'intégration des informations visuelles et proprioceptives (Adamovich et al. 2001). Dans cette étude, les patients MP étaient significativement moins

précis que les personnes en santé lorsqu'ils effectuaient des atteintes manuelles vers une cible dont la position était définie par les informations visuelles alors que la position de la main était définie uniquement par les informations proprioceptives. Nos résultats ne supportent pas cette hypothèse. En effet, dans notre condition d'intégration visuo-proprioceptive (condition 2), les patients testés avec et sans leur médication quotidienne ont montré une précision comparable à celle des sujets en santé. Nous avons donc conclu que les mécanismes d'intégration visuo-proprioceptive sont intacts chez les patients souffrant de Parkinson léger à modéré. L'intégrité de ces mécanismes a par ailleurs été suggérée dans d'autres études utilisant des protocoles de marche (Almeida et al. 2005) et de perturbation de l'équilibre (Jacobs et Horak 2006). L'intégration des informations visuelles et proprioceptives est nécessaire dans plusieurs activités de la vie quotidienne et peut prendre diverses formes en fonction du contexte. Au cours de la dernière décennie, un grand nombre d'études ont suggéré une participation importante des ganglions de la base dans les processus d'intégration sensorielle multimodaux (Abbruzzese et Berardelli 2003). Plusieurs autres études devront être conduites afin de clarifier si ces processus sont entièrement préservés dans la MP.

Une approche novatrice qui permettrait d'explorer davantage la présence potentielle de déficits d'intégration visuo-proprioceptive chez les sujets MP consisterait à évaluer la précision de leurs mouvements dans une situation où l'encodage des positions de la cible et de la main serait défini simultanément par les informations visuelles et proprioceptives. Dans une telle condition, l'encodage de la position de la cible pourrait se faire les yeux ouverts avec un mouvement de référence actif. Qui plus est, l'information visuelle de la main ne serait pas disponible pour réaliser l'atteinte. Des travaux réalisés chez les jeunes adultes ont démontré que ces derniers atteignaient une précision maximale dans cette condition sensorimotrice en comparaison à des conditions où la cible n'était définie que visuellement (Soechting et Flanders 1989b). De plus, les sujets étaient plus précis lorsque l'encodage visuo-proprioceptif de la cible était réalisé avec un mouvement actif plutôt que passif. Ces résultats ont suggéré que les sujets combinaient de façon optimale les informations visuelles et proprioceptives redondantes quant aux positions de la main et de la cible afin d'améliorer la précision de leurs mouvements. Reste à savoir si les patients

souffrant de la MP sont capables de combiner de façon optimale les signaux visuels et proprioceptifs afin d'effectuer une atteinte manuelle précise.

L'absence de différence significative entre les patients non médicamenteux et les sujets en santé dans les conditions proprioceptives active et passive peut sembler contredire les nombreuses études suggérant des déficits proprioceptifs chez les personnes souffrant de la MP (Schneider et al. 1987; Demirci et al. 1997; Jobst et al. 1997; Boecker et al. 1999; Zia et Cody 2000; Maschke et al. 2003, 2005, 2006; Seiss et al. 2003; Contreras-Vidal et Gold 2004; Konczak et al. 2007). Cependant, deux points importants doivent être considérés. Premièrement, la majorité de ces études antérieures ont évalué les patients MP sous l'effet de leur médication quotidienne. Deuxièmement, très peu d'études ont évalué la capacité de patients non médicamenteux à effectuer des mouvements dans des conditions où les informations proprioceptives étaient la seule source d'information sensorielle disponible pour guider la performance (O'Suilleabhain et al. 2001; Fiorio et al. 2007).

Une étude antérieure a suggéré que des déficits proprioceptifs soient présents dès les stades initiaux de la maladie et qu'ils n'évoluent pratiquement pas avec la progression de celle-ci (Keijsers et al. 2005). L'absence de différence significative entre les patients non médicamenteux et les sujets en santé dans les conditions proprioceptives active et passive ne supporte pas cette idée. Cette incohérence peut s'expliquer par les différents niveaux de sévérité des patients évalués. En effet, le score clinique obtenu pour le UPDRS OFF est deux fois plus élevé dans l'étude de Keijsers et ses collègues (2005) que dans notre étude (38 vs 17,8 points). Par ailleurs, certaines autres études ont évalué, chez des patients sous médication, l'influence du niveau de sévérité de la maladie sur le traitement des afférences proprioceptives (Rickards et Cody 1997; Maschke et al. 2003, 2005, 2006). Dans ces études, des analyses corrélationnelles ont démontré que la sévérité des déficits était associée à la sévérité des symptômes cliniques. Cependant, ces études n'ont pas évalué de patients au stade initial de la MP. Qui plus est, aucune de ces études antérieures n'a évalué la performance individuelle des patients. Il est donc plausible que les patients qui ont obtenu les plus petits scores cliniques (UPDRS) présentaient une performance proprioceptive similaire à celle des sujets contrôles.

Une approche simple pour étudier la relation entre le niveau de sévérité de la MP et le traitement des afférences proprioceptives serait de comparer la précision d'atteintes manuelles vers des cibles proprioceptives d'un groupe de patients MP au stade initial de la maladie (stade 1, Hoehn et Yahr) et d'un groupe de patients à des stades plus avancés (stade 3). Nos résultats et ceux d'autres études antérieures prédisent que les patients non médicamenteux, au stade initial de la MP, devraient montrer une performance proprioceptive normale, tandis que les patients aux stades plus avancés devraient montrer des déficits significatifs.

Il est également plausible que la progression de la MP modifie la nature des déficits sensorimoteurs chez les patients MP. Plusieurs études et observations cliniques confirment que les patients souffrant de la MP dépendent de façon excessive de l'utilisation des informations visuelles pour initier ou réaliser leurs mouvements (Keijsers et al. 2005; Griffin et al. 2011; Lebold et Almeida 2011). Par exemple, Keijsers et coll. (2005) ont évalué la précision d'atteinte manuelle tridimensionnelle de patients MP et de personnes âgées en santé vers des cibles visuelles mémorisées dans deux conditions : 1) sans vision durant le mouvement et 2) avec vision de la main et de l'environnement durant le mouvement. Comme il en a été question précédemment, les patients MP étaient moins précis que les sujets témoins dans la condition sans vision reflétant, possiblement, la présence de déficits proprioceptifs chez les patients. L'efficacité de l'utilisation des informations visuelles a été mesurée en comparant la différence de précision et de variabilité entre les conditions. Les patients MP étaient aussi efficaces que les sujets en santé dans l'utilisation des informations visuelles pour réduire la variabilité de leurs mouvements. Cependant, de façon intéressante, les résultats ont également démontré que l'efficacité de ces mécanismes compensatoires diminuait avec la progression de la MP. Les patients présentant les scores cliniques les plus élevés n'utilisaient plus aussi efficacement les informations visuelles. Ensemble, ces résultats pourraient refléter une séquence temporelle dans la nature des déficits sensorimoteurs au cours de la progression de la MP. Des déficits dans la condition sans vision pourraient refléter prioritairement des déficits proprioceptifs au début de la MP. Par la suite, des déficits dans le traitement des afférences visuelles pourraient s'ajouter aux déficits proprioceptifs aux stades plus avancés de la MP.

Dans notre étude, tel que mentionné précédemment, l'analyse de variance n'a pas révélé de différence significative chez les patients non médicamenteux dans les conditions proprioceptives. Cependant, l'analyse de la performance individuelle a montré que 4 patients non médicamenteux étaient deux déviations standards moins précis que la moyenne des personnes âgées en santé. On peut donc conclure que chez ces patients, les désordres des ganglions de la base semblent expliquer les désordres proprioceptifs observés. Étant donné les évidences de progression des déficits sensorimoteurs avec l'évolution de la MP, la réalisation d'une étude longitudinale chez des patients non médicamenteux permettrait de mieux comprendre si les ganglions de la base jouent un rôle prioritaire dans le traitement des afférences proprioceptives.

Une meilleure compréhension de la nature et de la progression des déficits sensorimoteurs dans la MP pourrait également nous renseigner sur les mécanismes neuronaux qui sous-tendent les symptômes moteurs cliniques. Par exemple, les déficits proprioceptifs pourraient en partie contribuer à la bradykinésie observée chez les patients MP (Berardelli et al. 2001). D'autres études devront être réalisées pour mieux comprendre le lien entre les déficits sensorimoteurs observés lors d'études quantitatives menées en laboratoire et les symptômes moteurs cliniques de la MP.

Influence de la maladie de Parkinson sur le contrôle en temps réel des mouvements : résultats de l'article 2

Dans le deuxième article présenté dans cette thèse, nous avons évalué si les imprécisions spatiales observées chez les sujets MP dans les conditions proprioceptives de l'article 1 étaient le résultat d'un désordre dans l'utilisation des informations proprioceptives pour la planification motrice ou pour le guidage en temps réel des mouvements. Pour ce faire, nous avons comparé les erreurs initiales (sommet de vitesse) et finales des sujets en santé et des patients MP avec et sans leur médication dans quatre conditions variant la nature des informations sensorielles qui définissent la position de la cible et de la main (article 1). Nous avons appliqué le raisonnement suivant: si les tendances observées dans les erreurs finales d'atteintes manuelles sont prioritairement

déterminées par les processus centraux de planification motrice qui précèdent l'amorce du mouvement, les erreurs initiales d'atteintes manuelles devraient montrer des tendances similaires à travers les conditions sensorielles et prédire les erreurs finales.

Nos résultats sont en accord avec l'hypothèse avançant que les imprécisions spatiales observées chez les sujets MP soient prioritairement expliquées par une utilisation inefficace des informations proprioceptives pour le guidage en temps réel des mouvements. Premièrement, nous avons observé des tendances très différentes entre les erreurs spatiales d'atteintes manuelles finales et initiales, et ce, aussi bien entre les conditions sensorielles qu'entre les groupes de sujets. Deuxièmement, nous avons calculé un index afin de quantifier l'efficacité du guidage en temps réel des mouvements. Cet index mesure la proportion de l'erreur initiale corrigée durant la phase de décélération du mouvement. Cette analyse a révélé que les patients MP avec et sans leur médication quotidienne disposent de mécanismes de guidage en temps réel significativement moins efficace que les personnes en santé, et ce, particulièrement dans les conditions de cibles proprioceptives. Finalement, une analyse de la performance individuelle a dévoilé que plusieurs patients MP non médicamenteux et médicamenteux présentent un index de guidage en temps réel deux déviations standards inférieur à la moyenne des sujets contrôles dans les conditions proprioceptives. Qui plus est, la majorité de ces patients montraient un index de performance similaire aux sujets contrôles dans la condition de vision complète.

Nos résultats sont compatibles avec les résultats des travaux qui suggèrent que les patients souffrant de la MP sont en mesure d'utiliser les informations visuelles pour guider, en temps réel, la trajectoire de leur main (Flowers 1976; Flash et al. 1992; Bloxham et al. 1984; Day et al. 1984; Liu et al. 1999; Ghilardi et al. 2000; Desmurget et al. 2004). La capacité de corriger la trajectoire de la main suivant l'introduction d'une force perturbatrice dépend prioritairement de l'utilisation rapide et efficace des informations proprioceptives. Dans cette perspective, nos observations concordent également avec les résultats d'autres études antérieures soulignant les difficultés marquées des personnes atteintes de Huntington et de Parkinson dans le contrôle d'atteintes manuelles suivant l'introduction soudaine d'une perturbation dynamique (Smith et Shadmehr 2000; Tunik et al. 2007). En somme, nos résultats supportent l'hypothèse selon laquelle les patients MP présentent des difficultés

sélectives dans le contrôle en temps réel des mouvements sur la base des informations proprioceptives.

Est-ce que les ganglions de la base sont impliqués dans le guidage en temps réel des mouvements ?

L'observation d'indices de guidage en temps réel des mouvements moins efficaces chez plusieurs patients non médicamentés dans les conditions proprioceptives suggère que, chez ces patients, des désordres dans le fonctionnement normal des ganglions de la base produisent des déficits dans le guidage proprioceptif des mouvements. L'idée que les ganglions de la base sont impliqués dans le guidage en temps réel des mouvements est corroborée par des données neurophysiologiques qui démontrent une association entre l'activation des ganglions de la base et la présence de sous-mouvements correctifs prenant place durant l'exécution du mouvement (Roy et al. 2008; Tunik et al. 2009; Grafton et Tunik 2011). En outre, une étude récente en neuroimagerie a révélé que l'activité des ganglions de la base est fortement modulée uniquement lorsqu'une force perturbatrice introduit des erreurs proprioceptives durant l'exécution des mouvements et non lorsqu'un changement subit de la taille d'une cible introduit des erreurs visuelles (Grafton et Tunik 2011).

Toutefois, les résultats que nous avons obtenus montrent que la médication dopaminergique n'a pas permis de normaliser le guidage en temps réel des mouvements. Au contraire, les patients sous médication ont, en moyenne, montré une moins bonne efficacité du guidage de leur mouvement dans les conditions proprioceptives active et passive. Ces observations suggèrent que les dysfonctions dopaminergiques dans les ganglions de la base n'expliquent pas, à elle seule, les déficits observés dans le guidage en temps réel des mouvements. D'autres structures de la circuiterie cortico-striatales pourraient contribuer au contrôle en temps réel des mouvements. L'aire motrice supplémentaire (AMS) comporte plusieurs caractéristiques anatomiques et fonctionnelles compatibles avec une participation significative dans l'utilisation des informations proprioceptives pour le contrôle en temps réel des mouvements (voir discussion article 1 et

2). Plusieurs travaux ont démontré que le cortex postérieur pariétal (CPP) et le cervelet étaient impliqués dans le contrôle visuel en temps réel de la trajectoire de mouvements (Day et al. 1998; Inoue et al. 1998; Desmurget et al. 1999; Pisella et al. 2000). Or nous savons que le CPP et le cervelet traitent également les informations sensorielles proprioceptives (Kandel 2000). Qui plus est, une étude anatomique récente a démontré l'existence de circuits assurant une liaison entre le CPP et les ganglions de la base (Clower et al. 2005). Ce circuit pourrait donc contribuer au contrôle rapide et automatique des mouvements sur la base des informations proprioceptives. Des données récentes montrant que la vision n'est pas nécessaire à l'activation du cortex postérieur pariétal durant le guidage proprioceptif du mouvement supportent cette hypothèse (Fiehler et al. 2009).

Le protocole expérimental de notre première étude n'a pas été conçu afin d'évaluer l'efficacité des mécanismes de contrôle en temps réel des mouvements. Des études futures variant les exigences des tâches et la disponibilité des informations visuelles et proprioceptives seront nécessaires afin de supporter plus fortement ces nouveaux résultats. Par exemple, il serait intéressant d'évaluer l'efficacité de tels mécanismes chez des patients MP réalisant des mouvements planaires (2D). Certaines études utilisant une approche corrélationnelle ont démontré que la cinématique initiale des mouvements planaires prédit partiellement les erreurs finales (Gordon et al. 1994; Messier et Kalaska 1999; Khan et al. 2006). Ces études montrent que, chez les jeunes adultes en santé, la direction initiale des mouvements prédit très bien la direction finale. À l'opposé, le contrôle de l'amplitude fait intervenir, de façon plus importante, des mécanismes de correction en temps réel. L'utilisation de cette approche permettrait d'évaluer de quelle façon les patients MP planifient et contrôlent la direction et l'amplitude des mouvements lors d'atteintes manuelles vers des cibles planaires visuelles et proprioceptives. Certaines études antérieures ont suggéré que les patients MP présentent une difficulté particulière dans la planification et le contrôle de l'amplitude des mouvements (ex: Desmurget et al. 2003). Cette hypothèse est consistante avec l'observation clinique fréquemment rapportée voulant que les patients MP présentent une « hypokinésie », c'est-à-dire, une tendance à produire des mouvements d'amplitude plus courte. L'étude que nous proposons évaluera si cette « hypokinésie » s'explique, en partie, par une utilisation inefficace des informations proprioceptives pour la planification et/ou l'exécution des mouvements. L'observation d'un

désordre dans le contrôle de l'amplitude des mouvements dirigés vers des cibles proprioceptives constituerait un fort argument supportant la contribution sélective des ganglions de la base dans l'utilisation en temps réel des informations proprioceptives.

Influence de la maladie de Parkinson sur l'adaptation visuomotrice : résultats de l'article 3

Dans le troisième article présenté dans cette thèse, nous avons comparé la performance de personnes âgées en santé à celle de sujets souffrant de la MP avec et sans leur médication dans deux tâches d'adaptation qui faisait intervenir une perturbation visuomotrice tridimensionnelle. Dans la tâche explicite, la perturbation était introduite soudainement. Cette perturbation produit une grande erreur initiale détectée consciemment et facilite l'utilisation de stratégies cognitives explicites. À l'opposé, dans la tâche implicite, la perturbation était introduite graduellement. Cette perturbation produit de petites erreurs qui ne sont généralement pas détectées par les participants. Par conséquent, l'adaptation à une perturbation graduelle fait intervenir prioritairement des mécanismes adaptatifs implicites. Un résultat majeur de cette étude est que les patients souffrant de la MP ont montré une capacité adaptative nettement inférieure à celle des personnes en santé dans la tâche explicite, mais une performance très similaire dans la tâche implicite. Ces observations suggèrent que les patients souffrant d'une MP légère à modérée présentent des déficits sélectifs dans l'adaptation visuomotrice explicite plutôt que des déficits généraux dans les processus d'adaptation visuomotrice.

Les études antérieures ont rapporté des résultats hétérogènes concernant les capacités adaptatives des personnes souffrant de la MP. En effet, certains travaux indiquent la présence de déficits adaptatifs chez les sujets souffrant de la MP (Fucetola et Smith 1997; Krebs et al. 2001; Contreras-Vidal et Buch 2003; Messier et al. 2007; Paquet et al. 2008), alors que plusieurs autres n'ont trouvé aucun déficit (Stern et al. 1988; Contreras-vidal et al. 2002; Fernandez-Ruiz et al. 2003). Plusieurs facteurs peuvent expliquer la variabilité des effets rapportés. Par exemple, les différentes phases évaluées de l'adaptation, la nature et la taille de la perturbation introduite, les exigences cognitives de la tâche, le

niveau de sévérité des patients évalués et l'état médicamenteux des patients. Dans notre étude, des sujets souffrant d'une MP légère à modérée ont été évalués à deux reprises, avec et sans leur médication dopaminergique dans deux tâches d'adaptation visuomotrice. Ainsi, les paramètres de la perturbation visuomotrice étaient les seules différences majeures entre les tâches explicite et implicite. Ce protocole nous a donc permis de contrôler plusieurs facteurs confondants afin de mieux comprendre l'impact de la MP et des circuits dopaminergiques sur les mécanismes adaptatifs.

L'apprentissage d'une nouvelle association visuomotrice dépend de façon critique des erreurs spatiales produites au cours de mouvements successifs. Un nouveau modèle théorique suggère que deux mécanismes adaptatifs distincts opèrent durant l'adaptation et traitent les grandes et les petites erreurs spatiales différemment (Smith et al. 2006; Kording et al. 2007). Un premier mécanisme serait spécialisé dans l'adaptation rapide à de grandes erreurs spatiales, tandis qu'un deuxième mécanisme interviendrait afin de minimiser les petites erreurs spatiales qui surviennent au cours de l'adaptation. Outre leur différente vitesse d'adaptation, ces mécanismes présenteraient différentes capacités de rétention. Selon ce modèle, lorsque notre système nerveux observe une erreur spatiale, il doit rapidement déterminer le décours temporel de la perturbation qui cause cette erreur. L'adaptation à des perturbations prenant place graduellement, sur une longue période, et qui ont de fortes chances d'être permanentes doivent être retenue (ex. : changement de la longueur des segments corporels au cours du développement), alors que l'adaptation à des perturbations plus soudaines et transitoires doivent être oubliées (ex. : fatigue musculaire). Ainsi, l'adaptation rapide est associée à une faible capacité de rétention alors que l'adaptation qui prend place lentement est associée à une meilleure rétention.

Dans notre étude, l'analyse de la performance adaptative des patients MP a révélé des difficultés sélectives lorsque les patients devaient rapidement compenser pour de grandes erreurs visuelles imposées soudainement (tâche explicite). Qui plus est, les patients ont montré une désadaptation plus lente que les personnes âgées en santé lors du retrait soudain de la perturbation dans les tâches explicite et implicite. L'efficacité de la désadaptation dans les tâches implicite et explicite reflète la capacité à utiliser de grandes erreurs détectées consciemment. Cette rétention plus prononcée de la perturbation

visuomotrice chez les patients MP supporte l'implication des ganglions de la base dans les mécanismes d'adaptation rapide.

Ces résultats supportent l'existence des mécanismes adaptatifs distincts proposés par Smith et ses collègues (2006). De plus, ils suggèrent une implication sélective des ganglions de la base dans les mécanismes d'adaptation rapide. Il est toutefois possible que la performance normale des patients MP dans la tâche implicite ne reflète pas la spécialisation des ganglions de la base dans l'adaptation rapide explicite, mais plutôt l'effet de la progression de la maladie de Parkinson. Dans cette perspective, il est plausible qu'une MP légère à modérée affecte spécifiquement l'adaptation visuomotrice explicite alors qu'une maladie sévère pourrait présenter des déficits adaptatifs généraux. L'évaluation future de patients souffrant d'une MP plus avancée permettrait de vérifier cette hypothèse alternative. Nous reviendrons plus loin sur ce point important.

Plusieurs autres résultats sont compatibles avec l'existence de mécanismes adaptatifs distincts (Robertson et Miall 1999; Buch et al. 2003; Contreras-Vidal et Buch 2003; Malfait et Ostry 2004; Michel et al. 2007; Criscimagna-Hemminger et al. 2010). Premièrement, certains travaux ont comparé la performance de jeunes adultes à celles de personnes âgées en santé lors de l'adaptation à des perturbations visuomotrices graduelle et soudaine. Ces travaux ont démontré que les personnes âgées ont une moins bonne capacité d'adaptation à une perturbation introduite soudainement que graduellement (Buch et al. 2003).

Deuxièmement, l'observation d'un patron de généralisation différent suite à l'apprentissage d'une perturbation introduite soudainement ou graduellement (Malfait et Ostry 2004; Michel et al. 2007) a également supporté l'existence de mécanismes adaptatifs distincts. Par exemple, dans l'étude de Malfait et Ostry (2004), des jeunes adultes en santé devaient s'adapter à une perturbation dynamique introduite soudainement ou graduellement. Une fois la phase de l'adaptation complétée, les sujets étaient soumis à une phase de transfert au cours de laquelle ils devaient effectuer des mouvements avec leur bras gauche non entraîné. Seulement les sujets ayant appris avec une perturbation soudaine ont été capables de généraliser leur apprentissage vers leur bras non entraîné. Étant donné

que la généralisation peut refléter l'activation d'un groupe de neurones participant à l'encodage d'un modèle interne (Shadmehr 2004), l'observation de différents patrons de généralisation suivant l'apprentissage d'une perturbation introduite graduellement et soudainement suggère que ces deux tâches font intervenir des mécanismes adaptatifs distincts.

Plusieurs structures cérébrales corticales et sous-corticales pourraient contribuer à ces mécanismes adaptatifs distincts. À cet égard, des travaux récents ont démontré que les patients souffrant d'un syndrome cérébelleux présentaient eux aussi des déficits spécifiques dans l'adaptation à une perturbation soudaine (Criscimagna-Hemminger et al. 2010). À l'opposé, une autre recherche réalisée chez le primate non humain a plutôt démontré des déficits dans l'adaptation à une perturbation graduelle suite à l'inactivation transitoire du noyau dentelé (Robertson et Miall 1999). Cette dernière recherche a suggéré que le cervelet joue un rôle prioritaire dans l'adaptation implicite et l'automatisation des mouvements, alors que les petites erreurs spatiales se trouvent dans l'enveloppe de la variabilité spatiale inter-essais. Bien que ces résultats soient contradictoires quant au rôle du cervelet dans les mécanismes adaptatifs explicite et implicite, l'observation de déficits spécifiques dans une tâche d'adaptation soudaine (Criscimagna-Hemminger et al. 2010) ou graduelle (Robertson et Miall 1999) supporte l'idée que des mécanismes distincts interviennent durant l'adaptation motrice.

Étant donné que des déficits adaptatifs ont été observés lors de l'application d'une perturbation soudaine, tant chez des sujets cérébelleux que chez des sujets MP, il est plausible que certaines régions du cervelet et des ganglions de la base contribuent conjointement aux mécanismes d'apprentissage rapides et conscients. Dans cette perspective, le cervelet et les ganglions de la base pourraient interagir étroitement durant l'adaptation motrice. Cette hypothèse est confortée par l'existence de connexions entre le cervelet et les ganglions de la base (Hoshi et al. 2005). De plus, plusieurs travaux ont démontré que diverses régions cérébrales, dont les cortex frontal, pré moteur, pariétal, l'aire supplémentaire ainsi que le cervelet et les ganglions de la base, contribuent aux processus initiaux de l'apprentissage sensorimoteur lorsque les erreurs spatiales sont grandes et que les sujets doivent sélectionner une stratégie explicite afin de produire une réponse

appropriée (Krebs et al. 1998; Shadmehr et Holcomb 1999; Krakauer et al. 2004; Seidler et al. 2006). Des études futures seront nécessaires afin de mieux comprendre les rôles complémentaires de ces régions cérébrales dans les capacités adaptatives humaines.

Comme il en a été question précédemment, étant donné la nature progressive de la MP, il est important de tenir compte du niveau de sévérité de la maladie des patients évalués. À notre connaissance, aucune étude antérieure n'a évalué l'influence de la progression de la MP sur l'efficacité des mécanismes adaptatifs. Des travaux récents ont démontré que la capacité de sujets souffrant de la MP à apprendre successivement deux séquences motrices était reliée de façon négative aux scores de la section motrice de l'UPDRS et au stade Hoehn et Yahr de la MP (Stephan et al. 2011). Il serait donc intéressant d'évaluer, au cours de futures études, si des patients souffrant d'une MP plus avancée présentent toujours des déficits adaptatifs se limitant à une situation qui fait intervenir des processus cognitifs explicites ou si ces déficits adaptatifs s'étendent à l'adaptation implicite.

Certains travaux réalisés chez les jeunes adultes en santé ont montré que l'adaptation à une perturbation visuomotrice était facilitée lorsqu'elle était évaluée dans les jours qui suivent son exposition initiale (Krakauer 2009). Par ailleurs, d'autres études ont démontré que, dans certaines circonstances, il est possible d'extrapoler l'adaptation à une perturbation effectuée dans une région particulière de l'espace à d'autres régions spatiales ou d'extrapoler l'adaptation réalisée avec un bras à l'autre bras (Krakauer et al. 2000; Criscimagna-Hemminger et al. 2003; Malfait et Ostry 2004). Ces processus que l'on nomme respectivement « consolidation » et « généralisation » sont des aspects essentiels à l'efficacité de nos interactions quotidiennes avec l'environnement.

Très peu d'études ont évalué si ces composantes cruciales de l'apprentissage moteur sont intactes chez les patients MP. Marinelli et ses collègues (2009) ont évalué la capacité de patients MP à consolider l'apprentissage d'une nouvelle association visuomotrice (rotation de 30 degrés de la rétroaction visuelle). À la fin de la période d'adaptation, les patients montraient une performance similaire aux sujets contrôles. Cependant, les patients MP n'ont montré aucune consolidation de leur apprentissage, et ce, aussi bien sous

l'influence de leur médication dopaminergique que sans cette dernière. Ces résultats suggèrent que la MP interfère avec la consolidation d'une nouvelle association visuo-proprioceptive.

La recherche antérieure a suggéré que l'adaptation à une rotation de 30 degrés fait intervenir prioritairement des mécanismes adaptatifs implicites (Krakauer 2009). Cependant, une question intéressante qui demeure sans réponse est de savoir si les patients MP sont aussi efficaces que les personnes âgées en santé dans la consolidation et la généralisation d'une association visuomotrice apprise explicitement ou implicitement. Il serait particulièrement intéressant d'évaluer si les patients MP peuvent généraliser et/ou consolider l'apprentissage partiel démontré dans notre étude suite à l'introduction soudaine d'une perturbation visuomotrice.

L'ensemble des résultats obtenus dans notre troisième étude permet une meilleure compréhension du rôle fondamental des ganglions de la base dans l'adaptation motrice. Nos résultats revêtent aussi une grande importance clinique. En effet, ils démontrent que les patients souffrant d'une MP légère à modérée peuvent réaliser de nouveaux apprentissages moteurs implicites. Les intervenants qui travaillent avec cette population devraient donc prioriser la mise en place de protocoles favorisant l'utilisation de processus adaptatifs lents et inconscients afin de maximiser l'autonomie et la qualité de vie des patients souffrant de la MP.

Influence de la médication dopaminergique sur le traitement des afférences proprioceptives et l'adaptation motrice : résultats de l'article 1 et 3

Malgré l'observation d'une amélioration systématique et substantielle (article 1, 57,9% ; article 3, 56%) du score clinique associé à la prise de médication dopaminergique, nos résultats indiquent que le traitement des afférences proprioceptives et l'adaptation visuomotrice chez les patients MP ne sont pas améliorés par la médication dopaminergique.

A contrario, la performance des patients sous médication était moins bonne, en moyenne, que celle des patients sans leur médication, et ce, sur l'ensemble des variables utilisées pour évaluer la performance sensorimotrice et adaptative des patients. Toutefois, l'analyse statistique comparant la performance des patients non médicamenteux et médicamenteux a révélé peu de différences significatives. Néanmoins, l'analyse de la performance individuelle a dévoilé que chez certains patients, la médication dopaminergique semble avoir induit des déficits proprioceptifs et adaptatifs. Ces observations importantes ainsi que celles d'autres études antérieures montrant que la médication dopaminergique ne normalise pas la performance sensorimotrice ou produit des effets inconsistants ont suggéré plusieurs explications alternatives: a) les déficits observés ne présentent pas une origine dopaminergique (Valkovic et al. 2006) et b) la dysfonction de la circuiterie dopaminergique des ganglions de la base n'est pas directement responsable ou l'unique responsable des déficits observés (Jacobs et Horak 2006; Tunik et al. 2007).

Modèle de l'« overdose »

L'absence de différence significative entre la performance moyenne des patients MP avec et sans médication pourrait s'expliquer par la grande variabilité individuelle de l'effet de la médication dopaminergique. Des travaux réalisés chez l'animal ont démontré une grande variabilité interindividuelle tant au niveau de la direction que de l'amplitude de l'effet d'une drogue (Wilder 1962; Dews 1977). Les travaux de Wilder (1962) ont permis de clarifier l'origine de cette grande variabilité individuelle et d'établir les fondements d'une composante majeure du modèle de « l'overdose ». Wilder (1962) a fait la découverte importante que la direction et l'amplitude de l'effet d'une drogue sur une fonction donnée dépendent de l'intégrité de cette fonction. Ainsi, l'administration d'une drogue, par exemple la médication dopaminergique, peut améliorer grandement une fonction dont le niveau de base est substantiellement dégradé relativement à la normale, mais diminuer significativement la performance d'une fonction dont le niveau de base est intact.

Plus récemment, des travaux évaluant diverses fonctions cognitives ont également démontré que l'effet de la thérapie dopaminergique dépend de la performance de base des

sujets, c'est-à-dire dans l'état non médicamenteux (Kimberg et al. 1997; Mehta et al. 2004). Les tendances observées dans l'effet de la médication dopaminergique sur la performance individuelle des patients dans l'étude 1 et 3 semblent pouvoir être expliquées, en partie, par cet effet paradoxal. L'analyse de l'influence de la médication sur la performance individuelle des patients a révélé que la direction de l'effet de la médication, tant sur l'efficacité du traitement des afférences proprioceptives que sur l'adaptation visuomotrice explicite, dépendait de la performance réalisée dans la condition non médicamenteuse (performance de base). Cette observation est supportée par les corrélations significatives que nous avons obtenues entre l'effet de la médication (performance ON - OFF) et la performance OFF dans l'article 1 et 3. Les patients qui ont montré un effet positif de la médication sur le traitement des afférences proprioceptives et sur l'adaptation visuomotrice explicite, était donc ceux pour lesquels leur performance OFF était la moins bonne. À l'opposé, les patients qui ont montré un effet négatif de la médication étaient plutôt ceux qui avaient le mieux performé dans la condition non médicamenteuse. Une telle relation a déjà été observée dans une tâche cognitive (Gotham et al. 1988) et dans une tâche de réponse posturale dans différentes conditions sensorielles (Jacobs and Horak 2006).

Selon certaines recherches, la performance des patients MP sans médication dans une tâche donnée dépend du niveau de base de dopamine dans la structure nerveuse associée à la fonction évaluée (Phillips et al. 2004). Ainsi, les sujets MP ayant une grande perte de dopamine dans les ganglions de la base montreraient une moins bonne performance et s'amélioreraient sous médication. À l'opposé, les sujets présentant une plus petite perte de dopamine montreraient une meilleure performance de base, mais cette dernière pourrait se détériorer sous l'influence de la médication dopaminergique.

Plusieurs études ont démontré que la médication dopaminergique n'influence pas la performance de façon linéaire, mais plutôt en suivant une fonction « en U renversée » (Williams et Goldman-Rakic; Arnsten 1998). Selon cette théorie, un surplus comme un manque de dopamine dans la circuiterie des ganglions de la base pourrait mener à des déficits fonctionnels. À cet égard, les résultats des travaux réalisés par Gotham et coll. (1988) suggèrent que les doses de L-dopa nécessaires pour remédier à la perte de dopamine dans les régions cérébrales pour lesquelles la perte est sévère, par exemple le putamen,

peuvent provoquer une « overdose » dans d'autres régions cérébrales, comme le cortex préfrontal et le noyau caudé, où la perte dopaminergique est plus légère voir même absente chez certains patients. Ce modèle de l'« overdose » des circuits dopaminergiques a été largement utilisé pour expliquer l'effet inconsistant de la médication dopaminergique sur plusieurs fonctions cognitives (Cools 2006).

Une approche intéressante pour appuyer plus fortement l'hypothèse que nos résultats s'expliquent par un tel modèle serait d'évaluer la performance sensorimotrice des patients au stade initial (stade 1, Hoehn and Yahr) et aux stades avancés de la maladie de Parkinson (stade 2.5 – 3, Hoehn and Yahr). Cette expérimentation permettrait de réduire considérablement la variabilité dans la direction et l'amplitude de l'effet de la médication dopaminergique. Ce modèle prédit plutôt que deux effets opposés seront observés : 1) les patients au stade 1 montreront une dégradation significative de leur performance sensorimotrice sous l'effet de la médication dopaminergique et 2) les patients au stade 2.5 et 3 montreront une amélioration plus consistante et significative de leur performance. Comme proposé dans notre article 1, il est possible que l'aire motrice supplémentaire (AMS) joue un rôle prioritaire dans le traitement des afférences proprioceptives. Dans cette perspective, nous assumons qu'au stade initial de la MP, la perte dopaminergique dans cette région est légère. Par conséquent, la médication devrait engendrer un excès néfaste de dopamine. À l'opposé, au stade plus avancé de la MP, alors que la maladie se corticalise, les patients montreraient une plus grande perte dopaminergique dans l'AMS. Par conséquent, la médication viendrait pallier cette déficience et bonifier la performance.

Limite de l'évaluation de l'influence de la médication dopaminergique en comparant la performance « OFF » et « ON » des patients souffrant de la MP

L'évaluation de l'influence de la médication dopaminergique comporte certaines limites. Tout d'abord, comme les patients MP prennent souvent un « cocktail » de différentes médications dopaminergiques, il est difficile d'associer certains déficits à l'effet

d'une médication particulière. De plus, étant donné que ce « cocktail » varie grandement d'une personne à l'autre, il est difficile d'établir une relation entre la quantité de dopamine administrée à chaque participant et son impact sur la performance à une tâche. Afin de tenir compte de cette réalité, certaines études ont utilisé une formule mathématique qui permet d'évaluer la concentration totale de Lévodopa (L-dopa). Cette formule pondère chacune des médications comprises dans le cocktail individuel en fonction de leur apport en L-dopa (voir Tomlinson et al. 2010, pour une revue).

D'autres alternatives sont utilisées dans la littérature pour évaluer l'influence de la médication sur différents aspects sensorimoteurs. Par exemple, un test direct à la L-dopa permet de donner une dose fixe de L-dopa à chaque patient. Même si elle permet d'évaluer de façon plus spécifique l'influence de la L-dopa sur les différentes fonctions étudiées, l'utilisation d'une telle approche peut exposer le patient à une dose inhabituelle et ainsi provoquer des effets indésirables comme des nausées et des étourdissements. De plus, la dose imposée lors d'un test à la L-dopa peut rehausser la dyskinésie de certains patients, phénomène que nous tentons de minimiser lors de nos évaluations.

Une autre approche pour évaluer le rôle de la médication dopaminergique sur différentes fonctions est d'administrer des comprimés de L-dopa à de jeunes adultes en santé. Par exemple, des études ont démontré que la prise d'agonistes dopaminergiques ou de L-dopa pouvait engendrer des déficits cognitifs chez de jeunes adultes en santé (Mehta et al. 2001). À notre connaissance, cette approche n'a jamais été utilisée dans le domaine sensorimoteur. Afin de mieux comprendre l'influence d'un surplus de médication dopaminergique sur le traitement des afférences proprioceptives et sur l'adaptation visuomotrice explicite, il serait intéressant, au cours d'études futures, d'administrer des comprimés de L-dopa à de jeunes adultes en santé. Étant donné l'intégrité du système dopaminergique chez les jeunes adultes en santé, on présume que les comprimés de L-dopa provoqueraient systématiquement une surabondance de dopamine dans les circuits dopaminergiques. Dans l'éventualité où la médication dopaminergique créerait des déficits dans le traitement des afférences proprioceptives et dans l'adaptation visuomotrice explicite, les jeunes adultes évalués sous l'influence de la L-dopa devraient montrer une moins bonne performance que les jeunes évalués sans ces comprimés dans les tâches

proprioceptives et dans l'adaptation visuomotrice explicite. Toutefois, une limite à l'utilisation d'un protocole semblable est que l'« overdose » potentielle des circuits dopaminergiques chez les sujets MP pourrait être en partie le résultat d'un phénomène que l'on nomme la neuroplasticité maladaptative. En effet, en condition pathologique (c.-à-d. dénervation nigrique) la L-dopa administrée peut provoquer l'émergence de nouvelles connexions sérotoninergiques et potentialiser la relâche de dopamine dans le striatum (Rylander et al. 2010). L'absence d'effet négatif de la médication dopaminergique chez le sujet normal pourrait alors s'expliquer par l'absence de neuroplasticité maladaptative chez les sujets sains.

Traditionnellement, les symptômes moteurs typiques de la MP sont prioritairement associés à la dégénérescence des neurones dopaminergiques striaux. L'amélioration des symptômes moteurs sous l'influence de la médication dopaminergique supporte cette observation. Cependant, plusieurs études ont démontré que la dégénérescence neuronale prenait aussi place dans les systèmes noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique (Hirsch et al. 2003). Les dysfonctions de ces systèmes pourraient même expliquer certains déficits moteurs, dont le tremblement (Doder et al. 2003), et les déficits non moteurs associés à la MP. Un grand nombre d'études ont montré que la médication dopaminergique n'améliore pas plusieurs aspects du contrôle postural (Horak et al. 1996; Bloem et al. 1996; Jacobs et Horak 2006; Valkovic et al. 2006). Certains chercheurs ont proposé que ces déficits soient le résultat d'une dégénérescence neuronale non dopaminergique, mais plutôt cholinergique (Bohnen et al. 2009; Chung et al. 2010). Par exemple, les travaux de Chung et ses collègues (2010) ont permis de démontrer que la prise d'un inhibiteur de la cholinestérase (inhibe la dégradation de l'acétylcholine) permettait de diminuer de moitié la fréquence des chutes observées chez les sujets MP. Parallèlement, plusieurs études ont démontré que la proprioception était essentielle au contrôle adéquat de la posture (Fitzpatrick et al. 1992; Fitzpatrick et McCloskey 1994; Inglis et al. 1994).

À notre connaissance, aucune étude n'a cependant évalué si des systèmes de neurotransmission non dopaminergiques jouaient un rôle dans le traitement des afférences proprioceptives. Ainsi, étant donné les effets négatifs ou neutres de la médication dopaminergique observés dans les travaux de cette thèse, il serait intéressant d'évaluer si la

capacité des sujets MP à traiter les afférences proprioceptives et à adapter leur comportement moteur reposerait sur l'intégrité d'un système de neurotransmission non dopaminergique.

Alternatives aux traitements dopaminergiques

Mis à part le traitement dopaminergique, l'utilisation d'une approche chirurgicale, la stimulation à haute fréquence des ganglions de la base, est aussi disponible pour alléger les symptômes cliniques de la MP. Quoique la L-dopa soit un traitement généralement très efficace pour traiter les symptômes moteurs de la MP, des complications motrices peuvent s'installer avec son utilisation prolongée. Ces complications incluent principalement des fluctuations motrices et des dyskinésies (Nutt 2001). Ainsi, avec la progression de la maladie, un certain nombre de patients répondent moins bien aux traitements dopaminergiques et deviennent alors candidats pour le traitement chirurgical de stimulation à haute fréquence (Samii et al. 2004). Cette approche repose sur l'implantation d'électrodes de stimulation dans le globus pallidus interne (GPi) ou le noyau sous thalamique (Marks et Marks 2010).

Plusieurs études suggèrent que la stimulation profonde améliore les symptômes moteurs de la MP, plus spécifiquement le tremblement et la bradykinésie en plus de réduire les dyskinésies en permettant une réduction de la dose de médication dopaminergique prise par les patients (Moro et al. 1999). Peu d'études ont évalué son influence sur le traitement des afférences proprioceptives et l'adaptation motrice. À notre connaissance, seuls les travaux de Maschke et coll. (2005) ont évalué le rôle de la stimulation à haute fréquence sur l'acuité proprioceptive. Ils ont comparé les seuils de détection du déplacement passif de bras de sujets en santé à ceux de patients MP sous médication pour lesquels la stimulation était activée ou non. Avec et sans la stimulation, le seuil de détection des patients MP demeurait supérieur à celui des sujets en santé. Toutefois, les patients MP sous stimulation ont montré un seuil de détection 20% supérieur à leur performance sans la stimulation. Puisque les patients étaient évalués sous médication, il est difficile d'apprécier véritablement l'influence de la stimulation à haute fréquence sur l'acuité proprioceptive.

Plusieurs autres études seront nécessaires afin de déterminer l'influence de la stimulation profonde sur le traitement des informations proprioceptives et l'adaptation motrice. Ce traitement alternatif est toutefois très invasif et ne représente donc pas une solution de première ligne aux divers troubles moteurs rencontrés dans la MP.

Outre les effets néfastes d'une pathologie comme la MP sur le traitement des informations proprioceptives, plusieurs études ont démontré que l'acuité des informations proprioceptives se détériore avec le vieillissement normal (Adamo et al. 2007; voir Goble et al. 2009 pour une revue). Certains travaux ont cependant suggéré que l'activité physique permet de minimiser l'effet néfaste du vieillissement sur l'acuité proprioceptive (Petrella et al. 1997). D'autre part, l'activité physique représente une approche non invasive permettant d'alléger certains symptômes de la MP (Speelman et al. 2011). Selon une récente étude, l'amélioration clinique des patients suite à l'activité physique serait associée à une plus grande biodisponibilité de la dopamine (Petzinger et al. 2010). En fait, cette étude réalisée chez l'animal, injecté au MPTP, a démontré que l'activité physique a augmenté la vitesse de course des animaux, leur endurance et leur équilibre tout en augmentant la biodisponibilité de la dopamine dans le striatum dorsal. Cependant, aucune étude n'a encore évalué l'influence de l'activité physique sur le traitement des afférences proprioceptives chez les sujets souffrant de la MP. Afin de répondre à cette question, un projet s'amorce actuellement dans notre laboratoire afin d'évaluer l'influence d'un programme d'exercice de 12 semaines sur la capacité de sujets MP avec et sans médication à effectuer des mouvements d'atteinte dans des conditions proprioceptives active et passive similaires à celles présentées dans l'article 1. Cette étude permettra de vérifier si l'activité physique s'avère un outil clinique permettant d'améliorer l'acuité proprioceptive et la motricité des patients souffrant de la MP. De plus, étant donné que l'activité physique peut augmenter la biodisponibilité de la dopamine (Petzinger et al. 2010) et qu'un excès de dopamine pourrait engendrer les déficits proprioceptifs chez certains des patients MP évalués dans notre première étude (Mongeon et al. 2009), il sera intéressant de voir si l'impact de l'activité physique sera le même sur le traitement des afférences proprioceptives chez les patients avec et sans leur médication dopaminergique quotidienne.

Conclusion

Les travaux présentés dans cette thèse permettent de mieux comprendre les contextes spécifiques dans lesquels les patients souffrant de la MP présentent des déficits sensorimoteurs et adaptatifs. En effet, nous avons démontré dans le premier article que les patients souffrant de la MP ont des déficits dans le traitement des afférences proprioceptives. Dans le deuxième article, nous avons démontré que ces déficits résultaient, en partie, d'une moins bonne utilisation des informations proprioceptives pour assurer un guidage en temps réel efficace de leurs mouvements. Finalement, dans le dernier article, nous avons fait la démonstration que les patients souffrant de la MP ont des déficits spécifiques d'adaptation visuomotrice qui reposent sur l'utilisation de stratégies correctrices cognitives explicites. De plus, de façon intéressante, nous avons démontré que la médication dopaminergique n'améliore ni le traitement des afférences proprioceptives ni les capacités adaptatives des patients MP.

Ces différents résultats revêtent une grande importance tant fondamentale que clinique puisque le traitement approprié des informations proprioceptives et l'intégrité des mécanismes d'adaptation motrice sont essentiels à la réalisation de mouvements efficaces dans la vie quotidienne. En effet, les conséquences d'une détérioration de ces habiletés sont multiples : diminution de la précision des mouvements, plus grande instabilité posturale, risque accru de chutes et moins bonne capacité d'adaptation aux changements qui interviennent dans l'environnement. De plus, une meilleure compréhension de l'influence de la médication dopaminergique sur chacune de ces habiletés est essentielle afin d'assurer le développement d'interventions thérapeutiques plus efficaces.

Bibliographie

Abbruzzese G, Beraedelli MD (2003) Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov. Disord.* 18(3): 231-240

Adamo DE, Martin BJ, Brown SH (2007) Age-related differences in upper limb proprioceptive acuity. *Percept Mot Skills* 104:1297-1309

Adamovich S, Berkinblit M, Smetanin B, Fookson O, Poizner H (1994) Influence of movement speed on accuracy of pointing to memorized targets in 3D space. *Neurosci. Lett.* 172:171-174

Adamovich SV, Berkinblit MB, Fookson O, Poizner H (1998) Pointing in 3D space to remembered targets. I. Kinesthetic versus visual target presentation. *J Neurophysiol* 79:2833-2846

Adamovich SV, Berkinblit MB, Hening W, Sage J, Poizner H (2001) The interaction of visual and proprioceptive inputs in pointing to actual and remembered targets in Parkinson's disease. *Neuroscience* 104:1027-1041

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9:357-381

Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13:266-271

Almeida QJ, Frank JS, Roy EA, Jenkins ME, Spaulding S, Patla AE, Jog MS (2005) An evaluation of sensorimotor integration during locomotion toward a target in Parkinson's disease. *Neuroscience* 134:283-293

Appel-Cresswell S, la Fuente-Fernandez de R, Galley S, McKeown MJ (2010) Imaging of compensatory mechanisms in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 23:407-412

Arnsten AF (1998) Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 2:436-447

Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Pouget J (2002) Increased visual dependence in Parkinson's disease. *Percept Mot Skills* 95:1106-1114

Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP (2010) The genetics of Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23:228-242

Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M (2001) Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 124:2131-2146

Berkinblit MB, Fookson OI, Smetanin B, Adamovich SV, Poizner H (1995) The interaction of visual and proprioceptive inputs in pointing to actual and remembered targets. *Exp Brain Res* 107:326-330

- Bédard P, Proteau L (2004) On-line vs. off-line utilization of peripheral visual afferent information to ensure spatial accuracy of goal-directed movements. *Exp Brain Res* 158:75-85
- Bédard P, Sanes JN (2009) On a basal ganglia role in learning and rehearsing visual-motor associations. *Neuroimage* 47:1701-1710
- Bioulac B, Burbaud P, Cazalets JR, Gross C (2004) Fonctions motrices. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 17-002-D-10
- Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman AH, Remler MP, Roos RA (1996) Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 11:509-521
- Bloxham CA, Mindel TA, Frith CD (1984) Initiation and execution of predictable and unpredictable movements in Parkinson's disease. *Brain* 107 (Pt 2):371-384
- Boecker H, Ceballos-Baumann A, Bartenstein P, Weindl A, Siebner HR, Fassbender T, Munz F, Schwaiger M, Conrad B (1999) Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET. *Brain* 122 (Pt 9):1651-1665
- Bohnen NI, Müller MLTM, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, Albin RL (2009) History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology* 73:1670-1676
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24:197-211
- Brière J, Proteau L (2011) Automatic movement error detection and correction processes in reaching movements. *Exp Brain Res* 208:39-50
- Brown P, Marsden C (1998) What do the basal ganglia do? *The Lancet* 351:1801-1804
- Buch ER, Young S, Contreras-Vidal JL (2003) Visuomotor adaptation in normal aging. *Learn. Mem.* 10:55-63
- Canavan AG, Passingham RE, Marsden CD, Quinn N, Wyke M, Polkey CE (1990) Prism adaptation and other tasks involving spatial abilities in patients with Parkinson's disease, patients with frontal lobe lesions and patients with unilateral temporal lobectomies. *Neuropsychologia* 28:969-984
- Chong RK, Horak FB, Woollacott MH (2000) Parkinson's disease impairs the ability to change set quickly. *J. Neurol. Sci.* 175:57-70
- Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB (2010) Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 75:1263-1269
- Clower DM, Dum RP, Strick PL (2005) Basal ganglia and cerebellar inputs to 'AIP'. *Cereb. Cortex* 15:913-920

- Contreras-Vidal JL (1999) The gating functions of the basal ganglia in movement control. *Prog. Brain Res.* 121:261-276
- Contreras-Vidal JL, Teulings HL, Stelmach GE, Adler CH (2002) Adaptation to changes in vertical display gain during handwriting in Parkinson's disease patients, elderly and young controls. *Parkinsonism Relat. Disord.* 9:77-84
- Contreras-Vidal JL, Buch ER (2003) Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Exp Brain Res* 150:25-32
- Contreras-Vidal JL, Gold DR (2004) Dynamic estimation of hand position is abnormal in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 10:501-506
- Cooke JD, Brown JD, Brooks VB (1978) Increased dependence on visual information for movement control in patients with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 5:413-415
- Cools R (2006) Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 30:1-23
- Cooper J, Sagar H, Jordan N, Harvey N, Sullivan E (1991) Cognitive Impairment in Early, Untreated Parkinsons-Disease and Its Relationship to Motor Disability. *Brain* 114:2095-2122
- Criscimagna-Hemminger SE, Donchin O, Gazzaniga MS, Shadmehr R (2003) Learned dynamics of reaching movements generalize from dominant to nondominant arm. *J Neurophysiol* 89:168-176
- Criscimagna-Hemminger SE, Bastian AJ, Shadmehr R (2010) Size of error affects cerebellar contributions to motor learning. *J Neurophysiol* 103:2275-2284
- Darling WG, Miller GF (1993) Transformations between visual and kinesthetic coordinate systems in reaches to remembered object locations and orientations. *Exp Brain Res* 93:534-547
- Day BL, Dick JP, Marsden CD (1984) Patients with Parkinson's disease can employ a predictive motor strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 47:1299-1306
- Day BL, Thompson PD, Harding AE, Marsden CD (1998) Influence of vision on upper limb reaching movements in patients with cerebellar ataxia. *Brain* 121 (Pt 2):357-372
- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A (2000) Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54:S21-3
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP (1985) Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 53:530-543
- Demirci M, Grill S, McShane L (1997) A mismatch between kinesthetic and visual perception in Parkinson's disease. *Ann. Neurol* 41:781-788.

- Desmurget M, Epstein CM, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST (1999) Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nat. Neurosci.* 2:563-567
- Desmurget M, Grafton ST, Vindras P, Gréa H, Turner RS (2003) Basal ganglia network mediates the control of movement amplitude. *Exp Brain Res* 153:197-209
- Desmurget M, Gaveau V, Vindras P, Turner RS, Broussolle E, Thobois S (2004) On-line motor control in patients with Parkinson's disease. *Brain* 127:1755-1773
- Desmurget M, Turner RS, Prablanc C, Russo GS, Alexander GE, Grafton ST (2005) Updating target location at the end of an orienting saccade affects the characteristics of simple point-to-point movements. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 31:1510-1536
- Desmurget M, Grafton S (2000) Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 4:423-431
- Dews PB (1977) Rate-dependency hypothesis. *Science* 198:1182-1183
- Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ, 11C-WAY 100635 PET study (2003) Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology* 60:601-605
- Doty RL, Deems DA, Stellar S (1988) Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38:1237-1244
- Duvoisin R, Sage J (2001) Parkinson's disease: a guide for patient and family. - Google Books.
- Elbaz A, Tranchant C (2007) Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 262:37-44
- Elliott D, Hansen S, Grierson LEM, Lyons J, Bennett SJ, Hayes SJ (2010) Goal-directed aiming: two components but multiple processes. *Psychol Bull* 136:1023-1044
- Esteguy M, Bonnet AM, Kefalos J, Lhermitte F, Agid Y (1985) [The L-dopa test in Parkinson's disease]. *Rev. Neurol. (Paris)* 141:413-415
- Fearnley JM, Lees AJ (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5):2283-2301
- Feigin A, Ghilardi MF, Fukuda M, Mentis MJ, Dhawan V, Barnes A, Ghez CP, Eidelberg D (2002) Effects of levodopa infusion on motor activation responses in Parkinson's disease. *Neurology* 59:220-226
- Fernandez-Ruiz J, Diaz R, Hall-Haro C, Vergara P, Mischner J, Nuñez L, Drucker-Colin R, Ochoa A, Alonso ME (2003) Normal prism adaptation but reduced after-effect in basal ganglia disorders using a throwing task. *Eur J Neurosci* 18:689-694

- Fiehler K, Burke M, Bien S, Röder B, Rösler F (2009) The human dorsal action control system develops in the absence of vision. *Cereb. Cortex* 19:1-12
- Filion M, Tremblay L, Bédard PJ (1988) Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res.* 444:165-176
- Fiorio M, Stanzani C, Rothwell JC, Bhatia KP, Moretto G, Fiaschi A, Tinazzi M (2007) Defective temporal discrimination of passive movements in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 417:312-315
- Fitzpatrick R, McCloskey DI (1994) Proprioceptive, visual and vestibular thresholds for the perception of sway during standing in humans. *J. Physiol. (Lond.)* 478 (Pt 1):173-186
- Fitzpatrick RC, Gorman RB, Burke D, Gandevia SC (1992) Postural proprioceptive reflexes in standing human subjects: bandwidth of response and transmission characteristics. *J. Physiol. (Lond.)* 458:69-83
- Flanders M, Helms Tillery SI, Soechting JF (1992) Early stages in a sensorimotor transformation.
- Flash T, Inzelberg R, Schechtman E, Korczyn AD (1992) Kinematic analysis of upper limb trajectories in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 118:215-226
- Flowers KA (1976) Visual "closed-loop" and "open-loop" characteristics of voluntary movement in patients with Parkinsonism and intention tremor. *Brain* 99:269-310
- Franklin DW, Wolpert DM (2008) Specificity of reflex adaptation for task-relevant variability. *J Neurosci* 28:14165-14175
- Fucetola R, Smith MC (1997) Distorted visual feedback effects on drawing in Parkinson's disease. *Acta Psychol (Amst)* 95:255-266
- Gandevia SC, Hall LA, McCloskey DI, Potter EK (1983) Proprioceptive sensation at the terminal joint of the middle finger. *J. Physiol. (Lond.)* 335:507-517
- Gentilucci M, Toni I, Chieffi S, Pavesi G (1994) The role of proprioception in the control of prehension movements: a kinematic study in a peripherally deafferented patient and in normal subjects. *Exp Brain Res* 99:483-500
- Gentilucci M, Negrotti A (1999) Planning and executing an action in Parkinson's disease. *Mov Disord* 14:69-79
- Gerlach M, Riederer P (1996) Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *J Neural Transm* 103:987-1041
- Ghilardi MF, Alberoni M, Rossi M, Franceschi M, Mariani C, Fazio F (2000) Visual feedback has differential effects on reaching movements in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Brain Res.* 876:112-123

- Goble DJ, Coxon JP, Wenderoth N, Van Impe A, Swinnen SP (2009) Proprioceptive sensibility in the elderly: degeneration, functional consequences and plastic-adaptive processes. *Neurosci Biobehav Rev* 33:271-278
- Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PB (1972) Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? *Science* 175:1382-1384
- Gordon AM, Reilmann R (1999) Getting a grasp on research: does treatment taint testing of parkinsonian patients? *Brain* 122 (Pt 8):1597-1598
- Gordon J, Ghilardi MF, Ghez C (1994) Accuracy of planar reaching movements. I. Independence of direction and extent variability. *Exp Brain Res* 99:97-111
- Gosselin-Kessiby N, Messier J, Kalaska JF (2008) Evidence for automatic on-line adjustments of hand orientation during natural reaching movements to stationary targets. *J Neurophysiol* 99:1653-1671
- Gosselin-Kessiby N, Kalaska JF, Messier J (2009) Evidence for a proprioception-based rapid on-line error correction mechanism for hand orientation during reaching movements in blind subjects. *J Neurosci* 29:3485-3496
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD (1988) 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 111 (Pt 2):299-321
- Grafton ST, Tunik E (2011) Human basal ganglia and the dynamic control of force during on-line corrections. *J Neurosci* 31:1600-1605
- Graziano MS, Gross CG (1993) A bimodal map of space: somatosensory receptive fields in the macaque putamen with corresponding visual receptive fields. *Exp Brain Res* 97:96-109
- Griffin HJ, Greenlaw R, Limousin P, Bhatia K, QUINN NP, Jahanshahi M (2011) The effect of real and virtual visual cues on walking in Parkinson's disease. *J Neurol* 258:991-1000
- Haaland K, Harrington D, O'Brien S, Hermanowicz N (1997) Cognitive-motor learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 11:180-186
- Haehner A, Hummel T, Reichmann H (2009) Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 9:1773-1779
- Hinnell C, Hurt CS, Landau S, Brown RG, Samuel M, on behalf of the PROMS-PD Study Group (2011) Nonmotor versus motor symptoms: How much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov Disord*
- Hirsch EC, Orioux G, Muriel M, Francois C, Feger J (2003) Nondopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 91:29-37
- Hoover JE, Strick PL (1993) Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 259:819-821

- Horak FB, Frank J, Nutt J (1996) Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone. *J Neurophysiol* 75:2380-2396
- Hoshi E, Tremblay L, Féger J, Carras PL, Strick PL (2005) The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat. Neurosci.* 8:1491-1493
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 55:181-184
- Inglis JT, Horak FB, Shupert CL, Jones-Ryckewicz C (1994) The importance of somatosensory information in triggering and scaling automatic postural responses in humans. *Exp Brain Res* 101:159-164
- Inoue K, Kawashima R, Satoh K, Kinomura S, Goto R, Sugiura M, Ito M, Fukuda H (1997) Activity in the parietal area during visuomotor learning with optical rotation. *Neuroreport* 8:3979-3983
- Inoue K, Kawashima R, Satoh K, Kinomura S, Goto R, Koyama M, Sugiura M, Ito M, Fukuda H (1998) PET study of pointing with visual feedback of moving hands. *J Neurophysiol* 79:117-125
- Inoue K, Kawashima R, Satoh K, Kinomura S, Sugiura M, Goto R, Ito M, Fukuda H (2000) A PET study of visuomotor learning under optical rotation. *Neuroimage* 11:505-516
- Isableu B, Vuillerme N (2006) Differential integration of kinaesthetic signals to postural control. *Exp Brain Res* 174:763-768
- Jacobs JV, Horak FB (2006) Abnormal proprioceptive-motor integration contributes to hypometric postural responses of subjects with Parkinson's disease. *Neuroscience* 141:999-1009
- Jankovic J, Kapadia AS (2001) Functional decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 58:1611-1615
- Jobst EE, Melnick ME, Byl NN, Dowling GA, Aminoff MJ (1997) Sensory Perception in Parkinson Disease. *Archives of Neurology* 54:450
- Kagerer FA, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE (1997) Adaptation to gradual as compared with sudden visuo-motor distortions. *Exp Brain Res* 115:557-561
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000) Principles of neural science. McGraw-Hill/Appleton & Lange.
- Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H, Lees AJ (2004) Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75:1749-1752
- Keijsers NLW, Admiraal MA, Cools AR, Bloem BR, Gielen CCAM (2005) Differential progression of proprioceptive and visual information processing deficits in Parkinson's

disease. *Eur J Neurosci* 21:239-248

Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, Tadic V, Wisse C, Dankert S, Drude L, der Vegt van J, Siebner H, Pawlack H, Pramstaller PP, Behrens MI, Ramirez A, Reichel D, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Lohmann K, Kasten M (2010) Impaired sense of smell and color discrimination in monogenic and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 25:2665-2669

Khan MA, Franks IM, Elliott D, Lawrence GP, Chua R, Bernier P, Hansen S, Weeks DJ (2006) Inferring online and offline processing of visual feedback in target-directed movements from kinematic data. *Neurosci Biobehav Rev* 30:1106-1121

Kimberg DY, D'Esposito M, Farah MJ (1997) Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport* 8:3581-3585

Klockgether T (1994) Visual control of arm movement in Parkinson's disease - Klockgether - 2004 - Movement Disorders - Wiley Online Library. Movement disorders

Klockgether T, Borutta M, Rapp H, Spieker S, Dichgans J (1995) A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 10:460-465

Konczak J, Krawczewski K, Tuite P, Maschke M (2007) The perception of passive motion in Parkinson's disease. *J Neurol* 254:655-663

Konczak J, Corcos DM, Horak F, Poizner H, Shapiro M, Tuite P, Volkmann J, Maschke M (2009) Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *J Mot Behav* 41:543-552

Kording KP, Tenenbaum JB, Shadmehr R (2007) The dynamics of memory as a consequence of optimal adaptation to a changing body. *Nat. Neurosci.* 10:779-786

Krakauer JW (2009) Motor learning and consolidation: the case of visuomotor rotation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 629:405-421

Krakauer JW, Pine ZM, Ghilardi MF, Ghez C (2000) Learning of visuomotor transformations for vectorial planning of reaching trajectories. *J Neurosci* 20:8916-8924

Krakauer JW, Ghilardi M, Mentis M, Barnes A, Veytsman M, Eidelberg D, Ghez C (2004) Differential cortical and subcortical activations in learning rotations and gains for reaching: a PET study. *J Neurophysiol* 91:924-933

Krebs H, Krug TB, Rauch S (1998) Robot-aided functional imaging: Application to a motor learning study - Krebs - 1998 - Human Brain Mapping - Wiley Online Library. Human Brain ...

Krebs H, Hogan N, Hening W (2001) Procedural motor learning in Parkinson's disease. *Experimental Brain ...*

Kwak Y, Müller MLTM, Bohnen NI, Dayalu P, Seidler RD (2010) Effect of dopaminergic medications on the time course of explicit motor sequence learning in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 103:942-949

- Lang AE, Obeso JA (2004) Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 3:309-316
- Langston JW, Langston EB, Irwin I (1984) MPTP-induced parkinsonism in human and non-human primates--clinical and experimental aspects. *Acta Neurol. Scand., Suppl.* 100:49-54
- Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R (1992) Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 7:2-13
- Lebold CA, Almeida QJ (2011) An evaluation of mechanisms underlying the influence of step cues on gait in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 18:798-802
- Lee FJS, Liu F (2008) Genetic factors involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain Res Rev* 58:354-364
- Liu X, Tubbesing SA, Aziz TZ, Miall RC, Stein JF (1999) Effects of visual feedback on manual tracking and action tremor in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 129:477-481
- Malfait N, Ostry DJ (2004) Is interlimb transfer of force-field adaptation a cognitive response to the sudden introduction of load? *J Neurosci* 24:8084-8089
- Marks WJ Jr, William J Marks J (2010) *Deep Brain Stimulation Management*. Cambridge Univ Pr.
- Marinelli L, Crupi D, Di Rocco A, Bove M, Eidelberg D, Abbruzzese G, Ghilardi MF (2009) Learning and consolidation of visuo-motor adaptation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15: 6-11
- Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Lang AE, Parkinson Study Group DATATOP Investigators (2008) Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: results from the DATATOP trial. *Mov Disord* 23:653-9; quiz 776
- Maschke M, Gomez CM, Tuite PJ, Konczak J (2003) Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain* 126:2312-2322
- Maschke M, Tuite PJ, Pickett K, Wächter T, Konczak J (2005) The effect of subthalamic nucleus stimulation on kinaesthesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 76:569-571
- Maschke M, Tuite PJ, Krawczewski K, Pickett K, Konczak J (2006) Perception of heaviness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21:1013-1018
- Mattar AAG, Ostry DJ (2010) Generalization of dynamics learning across changes in movement amplitude. *J Neurophysiol* 104:426-438
- McCloskey DI (1978) Kinesthetic sensibility. *Physiol. Rev.* 58:763-820
- Mehta MA, Swainson R, Ogilvie AD, Sahakian J, ROBBINS TW (2001) Improved short-

term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D(2) agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)* 159:10-20

Mehta MA, Manes FF, Magnolfi G, Sahakian BJ, Robbins TW (2004) Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)* 176:331-342

Messier J, Adamovich S, Berkinblit M, Tunik E, Poizner H (2003) Influence of movement speed on accuracy and coordination of reaching movements to memorized targets in three-dimensional space in a deafferented subject. *Exp Brain Res* 150:399-416

Messier J, Adamovich S, Jack D, Hening W, Sage J, Poizner H (2007) Visuomotor learning in immersive 3D virtual reality in Parkinson's disease and in aging. *Exp Brain Res* 179:457-474

Messier J, Kalaska JF (1997) Differential effect of task conditions on errors of direction and extent of reaching movements. *Exp Brain Res* 115:469-478

Messier J, Kalaska JF (1999) Comparison of variability of initial kinematics and endpoints of reaching movements. *Exp Brain Res* 125:139-152

Michel C, Pisella L, Prablanc C, Rode G, Rossetti Y (2007) Enhancing visuomotor adaptation by reducing error signals: single-step (aware) versus multiple-step (unaware) exposure to wedge prisms. *J Cogn Neurosci* 19:341-350

Milner TE (1992) A model for the generation of movements requiring endpoint precision. *Neuroscience* 49:487-496

Mongeon D, Blanchet P, Messier J (2009) Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing. *Neuroscience* 158:426-440

Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A (1999) Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 53:85-90

Negrotti A, Secchi C, Gentilucci M (2005) Effects of disease progression and L-dopa therapy on the control of reaching-grasping in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43:450-459

Nutt JG (2001) Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 8:101-108

O'Suilleabhain P, Bullard J, Dewey RB (2001) Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 71:607-610

Olanow CW et al. (2004) Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 19:997-1005

Orban de Xivry J, Criscimagna-Hemminger SE, Shadmehr R (2010) Contributions of the

Motor Cortex to Adaptive Control of Reaching Depend on the Perturbation Schedule. *Cereb. Cortex*

OWEN AM, JAMES M, LEIGH PN, SUMMERS BA, Marsden CD, QUINN NP, LANGE KW, ROBBINS TW (1992) FRONTO-STRIATAL COGNITIVE DEFICITS AT DIFFERENT STAGES OF PARKINSON'S DISEASE. *Brain* 115:1727-1751

Paillard J (1996) Fast and slow feedback loops for the visual correction of spatial errors in a pointing task: a reappraisal. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74:401-417

Paillard J, Brouchon M (1974) A proprioceptive contribution to the spatial encoding of position cues for ballistic movements. *Brain Res.* 71:273-284

Palmer SJ, Li J, Wang ZJ, McKeown MJ (2010) Joint amplitude and connectivity compensatory mechanisms in Parkinson's disease. *Neuroscience* 166:1110-1118

Paquet F, Bedard MA, Levesque M, Tremblay PL, Lemay M, Blanchet PJ, Scherzer P, Chouinard S, Filion J (2008) Sensorimotor adaptation in Parkinson's disease: evidence for a dopamine dependent remapping disturbance. *Exp Brain Res* 185:227-236

Paulsen JS (2011) Cognitive Impairment in Huntington Disease: Diagnosis and Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*

Penney J (1998) Penney: Huntington's disease - Google Scholar. *Parkinson's disease and movement disorders.*

Petrella RJ, Lattanzio PJ, Nelson MG (1997) Effect of age and activity on knee joint proprioception. *Am J Phys Med Rehabil* 76:235-241

Petzinger GM, Fisher BE, Van Leeuwen J, Vukovic M, Akopian G, Meshul CK, Holschneider DP, Nacca A, Walsh JP, Jakowec MW (2010) Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25 Suppl 1:S141-5

Phillips AG, Ahn S, Floresco SB (2004) Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. *J Neurosci* 24:547-553

Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG (2000) Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 172:7-11

Pisella L, Gréa H, Tilikete C, Vighetto A, Desmurget M, Rode G, Boisson D, Rossetti Y (2000) An "automatic pilot" for the hand in human posterior parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nat. Neurosci.* 3:729-736

Plamondon R, Alimi AM (1997) Speed/accuracy trade-offs in target-directed movements. *Behav Brain Sci* 20:279-303; discussion 303-49

Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW (2004) Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 56:173-181

- Prablanc C, Martin O (1992) Automatic control during hand reaching at undetected two-dimensional target displacements. *J Neurophysiol* 67:455-469
- Racette BA, Good LM, Kissel AM, Criswell SR, Perlmuter JS (2009) A population-based study of parkinsonism in an Amish community. *Neuroepidemiology* 33:225-230
- Rickards C, Cody FW (1997) Proprioceptive control of wrist movements in Parkinson's disease. Reduced muscle vibration-induced errors. *Brain* 120 (Pt 6):977-990
- Robertson EM, Miall RC (1999) Visuomotor adaptation during inactivation of the dentate nucleus. *Neuroreport* 10:1029-1034
- Robins Wahlin T, Lundin A, Dear K (2007) Early cognitive deficits in Swedish gene carriers of Huntington's disease. *Neuropsychology* 21:31-44
- Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA (2001) The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 124:1777-1790
- Roy SA, Tunik E, Bastianen C, Fishbach A, Grafton ST, Houk JC (2008) Firing patterns of GPi neurons associated with primary movements and corrective submovements. *Soc Neurosci Abstr* 34:378.9.
- Rylander D, Parent M, O'Sullivan SS, Dovero S, Lees AJ, Bezard E, Descarries L, Cenci MA (2010) Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Ann. Neurol.* 68:619-628
- Sainburg RL, Poizner H, Ghez C (1993) Loss of proprioception produces deficits in interjoint coordination. *J Neurophysiol* 70:2136-2147
- Sainburg RL, Ghilardi MF, Poizner H, Ghez C (1995) Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. *J Neurophysiol* 73:820-835
- Samii A, Nutt JG, Ransom BR (2004) Parkinson's disease. *Lancet* 363:1783-1793
- Sarlegna F, Blouin J, Bresciani J, Bourdin C, Vercher J, Gauthier GM (2003) Target and hand position information in the online control of goal-directed arm movements. *Exp Brain Res* 151:524-535
- Saunders JA, Knill DC (2003) Humans use continuous visual feedback from the hand to control fast reaching movements. *Exp Brain Res* 152:341-352
- Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, Pavese N, Thielemans K, Brooks DJ (2007) Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain* 131:1294-1302
- Schettino LF, Adamovich SV, Hening W, Tunik E, Sage J, Poizner H (2006) Hand preshaping in Parkinson's disease: effects of visual feedback and medication state. *Exp Brain Res* 168:186-202
- Schneider JS, Diamond SG, Markham CH (1986) Deficits in orofacial sensorimotor

function in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 19:275-282

Schneider JS, Diamond SG, Markham CH (1987) Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology* 37:951-956

Seidler RD, Noll DC, Chintalapati P (2006) Bilateral basal ganglia activation associated with sensorimotor adaptation. *Exp Brain Res* 175:544-555

Seiss E, Praamstra P, Hesse CW, Rickards H (2003) Proprioceptive sensory function in Parkinson's disease and Huntington's disease: evidence from proprioception-related EEG potentials. *Exp Brain Res* 148:308-319

Shabbott BA, Sainburg RL (2010) Learning a visuomotor rotation: simultaneous visual and proprioceptive information is crucial for visuomotor remapping. *Exp Brain Res* 203:75-87

Shadmehr R (2004) Generalization as a behavioral window to the neural mechanisms of learning internal models. *Hum Mov Sci* 23:543-568

Shadmehr R, Holcomb HH (1999) Inhibitory control of competing motor memories. *Exp Brain Res* 126:235-251

Smith M, Shadmehr R (2000) Error correction and the basal ganglia. Response to Lawrence (2000). *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 4:367-369

Smith MA, Ghazizadeh A, Shadmehr R (2006) Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biol.* 4:e179

Sober SJ, Sabes PN (2003) Multisensory integration during motor planning. *J Neurosci* 23:6982-6992

Soechting JF, Flanders M (1989a) Errors in pointing are due to approximations in sensorimotor transformations. *J Neurophysiol* 62:595-608

Soechting JF, Flanders M (1989b) Sensorimotor representations for pointing to targets in three-dimensional space. *J Neurophysiol* 62:582-594

Speelman AD, de Warrenburg van BP, van Nimwegen M, Petzinger GM, Munneke M, Bloem BR (2011) How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol*

Stephan MA, Meier B, Zaugg SW, Kaelin-Lang A (2011) Motor sequence learning performance in Parkinson's disease patients depends on the stage of disease. *Brain Cogn* 75:135-140

Stepkina DA, Zakharov VV, Yakhno NN (2010) Cognitive impairments in progression of Parkinson's disease. *Neurosci. Behav. Physiol.* 40:61-67

Stern Y, Mayeux R, Hermann A, Rosen J (1988) Prism adaptation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 51:1584-1587

- Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE, Adler CH (2002) Adaptation of handwriting size under distorted visual feedback in patients with Parkinson's disease and elderly and young controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 72:315-324
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010) Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25:2649-2653
- Trick GL, Kaskie B, Steinman SB (1994) Visual impairment in Parkinson's disease: deficits in orientation and motion discrimination. *Optom Vis Sci* 71:242-245
- Tunik E, Poizner H, Levin MF, Adamovich SV, Messier J, Lamarre Y, Feldman AG (2003) Arm-trunk coordination in the absence of proprioception. *Exp Brain Res* 153:343-355
- Tunik E, Feldman AG, Poizner H (2007) Dopamine replacement therapy does not restore the ability of Parkinsonian patients to make rapid adjustments in motor strategies according to changing sensorimotor contexts. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13:425-433
- Tunik E, Houk JC, Grafton ST (2009) Basal ganglia contribution to the initiation of corrective submovements. *Neuroimage* 47:1757-1766
- Valkovic P, Krafczyk S, Saling M, Benetin J, Bötzel K (2006) Postural reactions to neck vibration in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21:59-65
- Weiner MJ, Hallett M, Funkenstein HH (1983) Adaptation to lateral displacement of vision in patients with lesions of the central nervous system. *Neurology* 33:766-772
- Wilder J (1962) Recent developments in the law of initial values. *Exp Med Surg* 20:126-131
- Williams GV, Goldman-Rakic PS (1995) Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376:572-575
- Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M (1998) Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nat. Neurosci.* 1:529-533
- Wolpert DM, Ghahramani Z, Flanagan JR (2001) Perspectives and problems in motor learning. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 5:487-494
- Wolpert DM, Ghahramani Z (2000) Computational principles of movement neuroscience. *Nat. Neurosci.* 3 Suppl:1212-1217
- Woodworth R S.(1899). The accuracy of voluntary movement. *Psychol. Rev. Monogr.* 3 (issue 13)
- Wu T, Hallett M (2005) A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 128:2250-2259
- Zia S, Cody F (2000) Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Ann. Neurol* 47:418-428.

Zia S, Cody F (2002) Identification of unilateral elbow-joint position is impaired by Parkinson's disease - Zia - 2002 - Clinical Anatomy - Wiley Online Library. Clinical Anatomy

Annexe 1

Critères de diagnostic de la maladie de Parkinson selon la « Queen Square Brain Bank »

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

Step 1 Diagnosis of Parkinsonian syndrome

- Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions)
- And at least one of the following:
 - muscular rigidity
 - 4-6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction.

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Oculogyric crises
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

Step 3 Supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

(Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70-100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of 10 years or more

Tiré de (Hughes et al. 1992)

Annexe 2

Différents agents pharmacologiques utiliser dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson

Agent pharmacologique	Descriptions
La lévodopa (L-dopa)	La médication la plus efficace pour traiter les symptômes. Précurseur de la dopamine. Administrée oralement et est absorbée au niveau intestinal. Combinée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique (carbidopa ou benserazide) afin de ralentir sa transformation périphérique en dopamine, ce qui réduit les nausées et augmente la concentration de L-dopa atteignant le cerveau.
Les agonistes dopaminergiques	La classe la plus efficace après la L-dopa. Les agonistes (bromocriptine, pergolide, pramipexole, ropinirole et apomorphine) dopaminergiques agissent en stimulant directement certains récepteurs dopaminergiques du cerveau
Les anticholinergiques	Utilisés depuis le début des années 50 ces médicaments sont moins efficaces que les agents dopaminergiques. Encore utilisés parfois pour traiter le tremblement, surtout dans les cas de tremblement induit par les psychotropes en milieu psychiatrique.

L'amantadine	Agent antiviral déclenchant la relâche de dopamine dans les terminaisons nerveuses et inhibant la recapture de la dopamine dans les terminaisons nerveuses. Agit aussi comme bloqueur de canal du récepteur glutamatergique ionotrope NMDA, mécanisme présumé de son action antidyskinétique. Propriétés anticholinergiques également.
Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B (MAO-B)	La MAO-B est partiellement responsable de la dégradation de la dopamine dans le cerveau. Ainsi, les inhibiteurs de la MAO-B (Selegiline et rasagiline) potentialisent l'effet de la L-dopa.
Les inhibiteurs de la COMT	La COMT est une enzyme permettant de métaboliser la L-dopa en 3-O-methyldopa. Les inhibiteurs de la COMT (tolcapone et entacapone) permettent d'augmenter la demi-vie plasmatique de la L-dopa.

Annexe 3

Figure des ganglions de la base

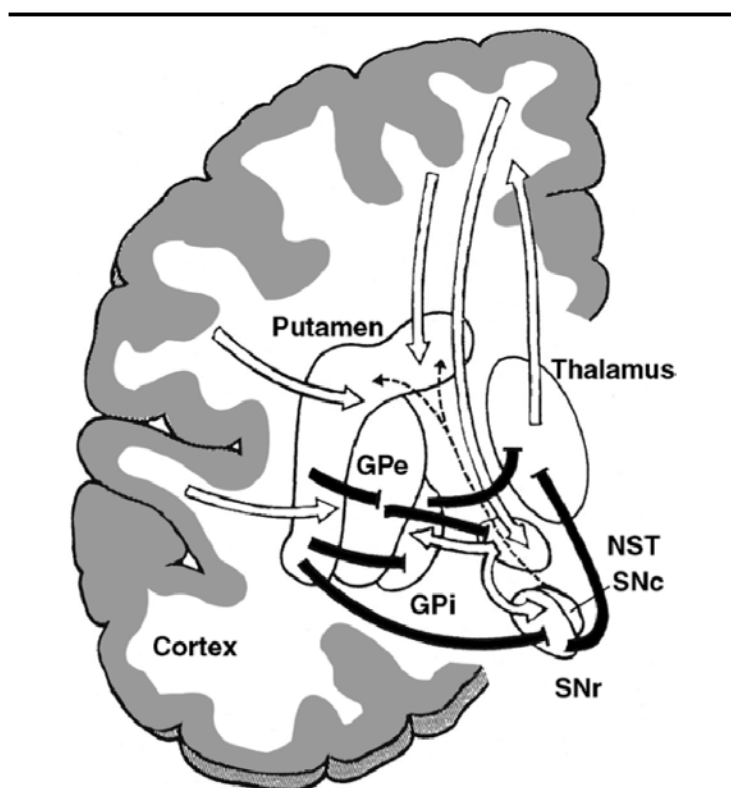


Figure 28 Organisation anatomofonctionnelle des ganglions de la base sur une vue frontale. GPe : pallidum externe ; GPi : pallidum interne ; NST : noyau sous-thalamique ; SNr : substance noire, partie réticulaire ; SNC : substance noire, partie compacte. Les flèches blanches représentent les voies actionatrices, les noires les voies inhibitrices celles en pointillés, la voie dopaminergique nigro-striatale.

Tirée de Bioulac et al. (2004)

Annexe 4

Tableau résumé études d'adaptation motrice chez les patients souffrants de la MP

Études	Tâche utilisée	Nature de la perturbation	Patients	Présence ou non de déficits adaptatifs
Stern et al. 1988	Atteinte manuelle (sans vision du bras)	Prismatique	14 ON	Absence de déficits d'adaptation. Défis de rétention (après 4 min)
Weiner et al. 1983	Atteinte manuelle (sans vision de la main)	Prismatique	10	Absence de déficits
Canavan et al. 1990	Atteinte manuelle (non vision de la main pendant le mouvement)	Prismatique	19 (certains ON et d'autres OFF)	Présence de déficits
Fernandez-Ruiz et al. 2003	Lancé de balle vers une cible	Prismatique	35 ON	Taille et vitesse de l'adaptation similaire aux contrôles, mais absence d'effet consécutif
Fucetola et Smith 1997	Dessin sur tablette graphique (représentation visuelle de la main disponible)	Perturbation visuomotrice (gain positif et négatif)	20 ON	Patients moins bons pour ajuster la taille de leur dessin afin de compenser la perturbation
Teulings et al. 2002	Écriture d'une série de « l » successif (représentation visuelle de la main	Perturbation visuomotrice (gain positif et négatif)	11 (OFF ou ON)	Présence de déficits

	disponible)		médication)	
Contreras-Vidal et al. 2002	Écriture d'une série de « 1 » successif (représentation visuelle de la main disponible)	Perturbation visuomotrice (gain positif et négatif)	5 ON	Absence de déficits
Contreras-Vidal et Buch (2003)	Atteinte manuelle (représentation visuelle de la main disponible)	Perturbation visuomotrice (rotation 90° de la rétroaction visuelle)	5 (état des patients non spécifiés)	Déficits adaptatifs dans la phase finale de l'adaptation et au niveau de l'effet consécutif
Krebs et al. 2001	Atteinte manuelle	Perturbation dynamique (champ de force vitesse dépendant)	8 patients OFF	Déficits adaptatifs spécifiques aux phases initiales et de transfert négatif
Messier et al. 2007	Atteinte manuelle tridimensionnelle (absence de vision de la main pendant le mouvement)	Perturbation visuomotrice (translation bidimensionnelle de la rétroaction visuelle)	9 OFF	Déficits dans le transfert négatif (grandes erreurs)
Paquet et al. (2008)	Atteinte manuelle bidimensionnelle (représentation visuelle de la main disponible pendant le mouvement)	Perturbation visuomotrice (inversion miroir)	14 OFF et ON	Déficits adaptatifs OFF. Effet positif de la médication.